

KRÓNIKUS IMMUNOLÓGIAI BETEGSÉGEK EGÉSZSÉGÜGYI KÖZGAZDASÁGTANI és TECHNOLÓGIAELEMZÉSI VIZSGÁLATA

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Dr. Gulácsi László

BUDAPESTI CORVINUS EGYETEM

KÖZGAZDASÁGTUDOMÁNYI KAR

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZGAZDASÁGTAN TANSZÉK

Budapest, 2015

Tartalom

1	RÖVID ÖSSZEFOGLALÁS	9
1.1	Összefoglaló	9
1.2	Scientometria adatok	10
1.3	Az Értekezést megalapozó in extenso közlemények	11
1.4	Rövidítések jegyzéke	15
2	BEVEZETÉS	16
3	Az Értekezésben használt fontosabb módszerek és fogalmak, valamint a vizsgált betegségek rövid bemutatása	23
3.1	Az értekezésben használt módszerek	23
3.1.1	A metaanalízis jelentősége, a klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése	23
3.1.1.1	Direkt és indirekt összehasonlítások	25
3.1.2	Életminőség felmérések	26
3.1.2.1	Az általános életminőség mérése és életminőséggel korrigált életév	28
3.1.2.2	Betegség-specifikus életminőség mércék, betegség-aktivitás és funkcionális állapot	30
3.1.2.3	Hasznosság mércék: preferencián alapuló általános életminőség mércék	31
3.2	Fogalmak	31
3.2.1	Klinikai végpontok	31
3.2.2	Biológiai és szintetikus szerek, a gyógyszerek csoportosítása	32
3.2.3	Biohasznosító szerek	33
3.2.4	Adherencia, perzisztencia, compliance	33
3.2.5	Hatékonyság-nyereség	33
3.2.6	Betegségteher és költség-számítás	34
3.2.7	Finanszírozási küszöb	34
3.2.8	Egészségügyi közgazdaságtani vizsgálatok	35
3.2.9	Költségvetési hatáselemzés	36
3.2.10	Áthelyezhetőség	36
3.2.11	A „második legjobb” teória	37
3.2.12	Markov Modell	37
3.3	Az Értekezésben szereplő betegségek rövid leírása	38
3.3.1	Rheumatoid arthritis	38
3.3.2	Arthritis psoriatica	39
3.3.3	Spondylitis ankylopoetica	40
3.3.4	Systemás sclerosis	40
3.3.5	Psoriasis	41
4	CÉLKITŰZÉSEK	42
4.1	A klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése	42
4.1.1	Biológiai terápiák metaanalízise rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica megbetegedések esetén	42
4.2	Életminőség és betegségteher felmérések immunológiai háttérű gyulladásos megbetegedésekben	43
4.2.1	Rheumatoid arthritis	44
4.2.2	Arthritis psoriatica	44
4.2.3	Systemás sclerosis	45
4.2.4	Psoriasis	45
4.3	Egészségügyi közgazdaságtani elemzések	45
4.3.1	Költség-hatékonyság és költségvetési hatás vizsgálata	45

4.3.2	Más országban végzett költség-hasznossági elemzések eredményeinek áthelyezhetősége Közép-Kelet-Európába	46
4.4	Egészségügyi technológiaelemzés Közép-Kelet-Európában; egészségpolitika és finanszírozás.....	46
5	MÓDSZEREK	47
5.1	A klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése.....	47
5.2	Életminőség és betegségteher felmérések; keresztmetszeti vizsgálatok	48
5.2.1	Immunológiai háttérű gyulladásos betegségek	49
5.2.1.1	Rheumatoid arthritis vizsgálatok	49
5.2.1.2	Arthritis psoriatica felmérés.....	50
5.2.1.3	Systemás sclerosis vizsgálat	50
5.2.1.4	Psoriasis felmérés.....	51
5.3	Egészségügyi közgazdaságtani elemzések	51
5.3.1	Költség-hatékonyság és költségvetési hatás vizsgálata.....	51
5.3.2	A szakirodalomban közölt költség-hasznossági elemzések eredményeinek áthelyezése Közép-Kelet-Európába; immunológiai háttérű gyulladásos megbetegedések biológiai terápiája.....	52
5.4	Egészségügyi technológiaelemzés Közép-Kelet-Európában.....	52
6	EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS	53
6.1	Klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése: biológiai terápiák.....	53
6.1.1	A rituximab és a TNF-alfa gátlók klinikai hatásosságának összehasonlítása; rheumatoid arthritis	53
6.1.2	A TNF-alfa gátlók klinikai hosszú távú (6 hónap) hatásosságának összehasonlítása ACR50 végpontban az arthritis psoriatica terápiájában	54
6.1.2.1	Biológiai és biohasonló terápiák klinikai hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica esetén	56
6.1.3	Megbeszélés	57
6.2	Életminőség és betegségteher felmérések: immunológiai háttérű gyulladásos betegségek	60
6.2.1	Rheumatoid arthritis: biológiai terápia nélküli (2004) és biológiai terápiát kezdő betegek keresztmetszeti vizsgálata (2009-2010).....	65
6.2.1.1	Megbeszélés: rheumatoid arthritis felmérések.....	65
6.2.1.1.1	Betegség-aktivitás	65
6.2.1.1.2	Funkcionális állapot	66
6.2.1.1.3	Általános és betegség-specifikus életminőség	67
6.2.1.1.4	Betegség-specifikus életminőség	68
6.2.1.1.5	Betegség-progresszió hatása az egészségi állapotra, életminőségre.....	68
6.2.1.1.6	Betegség- stádium és súlyosság valamint az életminőség szerinti elemzés	69
6.2.1.1.7	További fontos terápiás- és beteg-jellemzők	73
6.2.1.1.8	Betegség-költség, meghatározó tényezők és nemzetközi összehasonlítás ..	73
6.2.1.1.9	Alcsoport-elemzés: osteoporosisal összefüggő törések rheumatoid arthritisben	75
6.2.1.1.10	Biológiai terápia más európai országokban	75
6.2.1.1.11	Biológiai terápia a Közép-Kelet-Európában.....	77
6.2.1.1.12	A biológiai terápiák adherenciája; compliance és perzisztencia.....	79
6.2.1.1.13	Társadalmi hatások: munkavégzés, rokkantság	81

6.2.1.1.14	Méltányossági kérdések	82
6.2.1.1.15	A rheumatoid arthritis vizsgálatok korlátai.....	83
6.2.2	Arthritis psoriatica - biológiai terápiás és anélküli vegyes betegcsoport, keresztmetszeti felmérés, 2007-2008	83
6.2.2.1	Megbeszélés: arthritis psoriatica	84
6.2.2.1.1	Betegség-aktivitás és funkcionális állapot	84
6.2.2.1.2	Általános és betegség-specifikus életminőség	85
6.2.2.1.3	Az életminőség, betegség-aktivitás és funkcionális állapot kapcsolata... ..	85
6.2.2.1.4	Az egészségi állapotot meghatározó változók	87
6.2.2.1.5	A betegséggel összefüggő költségeket meghatározó tényezők elemzése	88
6.2.2.1.6	Arthritis psoriatica terápia és méltányossági kérdések	90
6.2.2.1.7	A vizsgálat korlátai	90
6.2.3	Systemás sclerosis, keresztmetszeti felmérés, 2007.....	91
6.2.3.1	Systemás sclerosis: megbeszélés, következtetések	91
6.2.3.1.1	Betegség költséget meghatározó tényezők: összehasonlítás a rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica betegségekkel	93
6.2.3.1.2	Betegség-költség: nemzetközi összehasonlítás.....	93
6.2.4	A középsúlyos és súlyos psoriasis betegek egészségi állapottal összefüggő életminőséggel és az élethosszal kapcsolatos szubjektív várakozásainak elemzése; keresztmetszeti felmérés 2013	96
6.2.4.1	Psoriasis, megbeszélés és következtetések	99
6.2.4.1.1	A psoriasis mércék szenzitivitása és korrelációja	99
6.2.4.1.2	A betegek szubjektív várakozásai	101
6.2.4.1.3	Az arthritis psoriaticaval társuló középsúlyos és súlyos psoriasis betegségek felmérése	104
6.2.4.1.4	Egészségi állapot és betegség-költségek összehasonlítása: rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemás sclerosis és psoriasis	105
6.3	Egészségügyi közgazdaságtani elemzések; költség-hatékonyság és költségvetési hatás	109
6.3.1	A rituximab költség-hatékonyságának elemzése rheumatoid arthritisben	109
6.3.1.1	Inputok, modell leírás, köztes eredmények.....	109
6.3.1.1.1	A Markov modell struktúrája	109
6.3.1.1.2	A modellben vizsgált populáció.....	113
6.3.1.1.3	Betegség-progresszió a modellben	113
6.3.1.1.4	Életminőség értékelése.....	115
6.3.1.1.5	Mortalitás figyelembevétele a modellben	115
6.3.1.1.6	Diszkontálás	116
6.3.1.1.7	A modellben használt átmenet-valószínűségek	116
6.3.1.1.8	A modellben használt költségek	119
6.3.1.1.9	Érzékenység vizsgálat	121
6.3.1.2	Költség-hatékonyság és érzékenységi vizsgálat	122
6.3.1.2.1	Betegek eloszlása és funkcionális állapot	122
6.3.1.2.2	Költség-hatékonyság.....	124
6.3.1.2.3	Az érzékenység vizsgálat eredményei	126
6.3.1.3	Következtetések	128
6.3.1.3.1	A modell eredményeinek értékelése	128
6.3.1.3.2	Költség-minimalizációs elemzés	129
6.3.2	Költségvetési hatáselemzés	130
6.3.2.1	Szisztematikus folyóirat keresés eredménye; költségvetési hatáselemzés	130

6.3.2.2	A rituximab költségvetési hatása rheumatoid arthritisben.....	131
6.3.2.2.1	A rituximab költségvetési hatáselemzés lépései	132
6.3.2.2.2	Az érintett populáció nagysága.....	132
6.3.2.2.3	A TNF-alfa gátló kezelésben részesülő betegek száma.....	133
6.3.3	Megbeszélés	136
6.3.4	Költség-hasznossági elemzések eredményeinek áthelyezése Közép-Kelet-Európába: eredmények.....	139
6.3.4.1	Biológiai szerek és költség-hasznossági vizsgálatok a vizsgált hatindikációban	139
6.3.4.2	Beválogatási kritériumok	142
6.3.4.3	Megbeszélés, másutt végzett költség-hasznossági vizsgálatok eredményeinek transzferálása	143
6.4	Egészségügyi technológiaelemzés egészségpolitika és finanszírozás.....	147
6.4.1	Az egészség-nyereség nagysága, értéke és társadalmi elosztása; a HTA szerepe .	149
6.4.2	Az egészségügyi technológiaelemzés hazánkban és Közép- Kelet-Európa országaiban.....	152
6.4.2.1	Létrehozás, intézményesítés	152
6.4.2.2	A HTA végzésének leírása és standardizáció	153
6.4.2.3	Megvalósítás	154
6.4.2.3.1	Finanszírozási küszöb	155
6.4.2.3.2	Transzparencia	157
6.4.2.3.3	A döntések száma	157
6.4.2.4	A szakmai fejlődés további lehetőségei.....	158
7	Új eredmények	159
8	Az eredmények gyakorlati jelentősége	162
9	Köszönetnyilvánítás	165
10	Irodalomjegyzék.....	166

Táblázatok

1. táblázat Demográfiai adatok: rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemás sclerosis és psoriasis keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatainak eredményei	60
2. táblázat A betegségek fő klinikai jellemzői: rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemás sclerosis és psoriasis keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatainak eredményei.....	61
3. táblázat Főbb egészségügyi szolgáltatások, önellátáshoz segítség igénybevétele: rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemás sclerosis és psoriasis keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatainak eredményei	63
4. táblázat A különböző rheumatoid arthritis felmérésekben mért, egészségügyi közgazdaságtani modellekben alkalmazott életminőség (EQ-5D) értékek HAQ stádiumonként	71
5. táblázat A rheumatoid arthritis funkcionális állapot (HAQ), a betegség-aktivitás (DAS), az egészségi állapot index, EQ VAS és a betegség-specifikus életminőség (RAQoL) összefüggése; 2004-es felmérés	72
6. táblázat A QUEST-RA vizsgálat (15 ország rheumatoid arthritis betegeinek felmérése, 2005-2006) és a magyarországi vizsgálat (2004) eredményeinek összehasonlítása.....	76
7. táblázat Az arthritis psoriatica betegség-súlyosságát természetes módon leíró csoportok közötti különbségek.....	86
8. táblázat A korrelációs elemzés eredménye; arthritis psoriatica főbb mércék	87
9. táblázat A klinikai jellemzők és a költségek közötti korreláció, rho értékek.....	92
10. táblázat A beválogatott 200 középsúlyos és súlyos psoriasis beteg fő klinikai jellemzői .	97
11. táblázat Életminőség és betegsúlyosság eredmények terápiás alcsoportonként; az arthritis psoriaticával társuló középsúlyos és súlyos psoriasis esetén	98
12. táblázat Szubjektív és statisztikai várható élettartam és életminőség középsúlyos és súlyos psoriasisban	103
13. táblázat HAQ pontszám és életminőség változás a terápiás választól függően; TNF-alfa gátló terápia utáni rituximab kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén	115
14. táblázat A modellben használt átmenet-valószínűségek számítása, rituximab kezelés után rövidtávon, REFLEX vizsgálat eredményei alapján rheumatoid arthritisben.....	118
15. táblázat A modellben vizsgált gyógyszerek éves költsége; TNF-alfa gátló terápia utáni rituximab kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén	119

16. táblázat A biológiai kezelések monitorozásának költségei a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium módszertani levele alapján.....	120
17. táblázat A modellben az érzékenység vizsgálatba bevont változók és vizsgálat szélső értékeik; TNF-alfa gátlás utáni RTX kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén.....	122
18. táblázat A betegek száma a modell egyes állapotaiban 1x rituximab kezelés mellett; rheumatoid arthritis megbetegedésben.....	123
19. táblázat A modell fő eredményei 1 rituximab kezelés esetében, élethossz időtávon; rheumatoid arthritisben	125
20. táblázat Az érzékenység vizsgálat eredményei; TNF-alfa gátlás utáni RTX kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén.....	127
21. táblázat A TNF-alfa gátló kezelések és a rituximab kezelés gyógyszer és monitorozási költsége; rheumatoid arthritis.....	130
22. táblázat A TNF-alfa gátló vizsgálatokban a kiesés és a klinikai válasz hiányának az aránya; rheumatoid arthritis	134
23. táblázat A rituximab kezelés költségvetési hatása a finanszírozónál, gyógyszer és járóbeteg kassza megbontásban, az első évben; rheumatoid arthritis	135
24. táblázat A rituximab kezelés és a TNF-alfa gátló váltás költségvetési hatásának összehasonlítása; rheumatoid arthritis.....	136
25. táblázat Biológiai és biohasonló szerek krónikus gyulladásos betegségeken, 2014	140
26. táblázat A rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, Spondylitis ankylopoetica, Crohn betegség, colitis ulcerosa és a psoriasis terápiájában használatos biológiai szerek becsült költség-hasznossága; egy főre eső GDP/QALY	144

Ábrajegyzék

1. ábra Az indirekt összehasonlítás folyamata	26
2. ábra Adalimumab, etanercept, infliximab és rituximab terápia klinikai hatásossága rheumatoid arthritisben; indirekt összehasonlítás	54
3. ábra Biológiai terápiák hatásosságának összehasonlítása arthritis psoriaticában, ACR50 végpont	55
4. ábra Biológiai terápiák hatásosságának összehasonlítása arthritis psoriaticában, súlyos mellékhatások	55
5. ábra Klinikai hatásosság biológiai szerek rheumatoid arthritisben, ACR20 és ACR50 végpontokban	56
6. ábra Biológiai szerek biztonságossága rheumatoid arthritisben	57
7. ábra Általános egészségi állapot (EQ-5D index), életminőség (RAQoL) és az EQ-VAS a betegség-súlyossági csoportjai (HAQ) szerint, átlagos értékek	70
8. ábra Rheumatoid arthritissel (biológiai terápia nélkül) összefüggő költségek betegség-súlyossági stádiumonként, magyarországi és svédországi felmérés	74
9. ábra A 100 000 lakosra jutó biológiai gyógyszerrel kezelt rheumatoid arthritis betegek száma az ország egy főre jutó egészségügyi kiadásaihoz viszonyítva Közép-Kelet-Európa hat országában, 2013	78
10. ábra A betegek egészségi állapot átlagértékei (EQ-5D index) a magyarországi lakossági adatokkal való összehasonlításban, rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemas sclerosis és psoriasis esetén.....	106
11. ábra A betegséggel összefüggő költségek a rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és a systemas sclerosis esetén.....	106
12. ábra A Markov modell a különböző állapotai az „A” stratégia esetén: sikertelen TNF-alfa gátlás utáni RTX terápia rheumatoid arthritisben	111
13. ábra A modellünkben vizsgált és összehasonlított kezelési stratégiák; TNF-alfa gátlás utáni rituximabkezelés esetén rheumatoid arthritisben	112
14. ábra Betegség-progresszió a modellben különböző kezelések és hatás mellett; TNF-alfa gátlás utáni rituximab kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén	114
15. ábra Költségszámítási egyszerűsítések, amelyeket a finanszírozói nézőpont és az összehasonlító elemzés tesz lehetővé	121

16. ábra A REFLEX vizsgálatban az ACR20 kritériumot elérő betegek aránya az idő függvényében; rheumatoid arthritis	123
17. ábra A funkcionális állapot változása az idővel rituximab és palliatív kezelés mellett, a vizsgált populációra jellemző átlagos érték; rheumatoid arthritisben	124
18. ábra A QALY nyereség rituximab és palliatív ellátás mellett; rheumatoid arthritis megbetegedésben	125

1 RÖVID ÖSSZEFOGLALÁS

1.1 Összefoglaló

Az Értekezésben a krónikus immunológiai betegségek terén végzett egészségügyi közgazdaságtani és technológiaelemzési vizsgálataink eredményei kerültek összefoglalásra:

- Rheumatoid arthritis (RA), arthritis psoriatica (AP) és a spondylitis ankylopoetica (SPA) terápiájában alkalmazott biológiai gyógyszerek klinikai hatásosságát és biztonságosságát hasonlítottuk össze szisztematikus irodalomkeresés és metaanalízis alkalmazásával.
- RA, AP, systemás sclerosis (SSc) és psoriasis megbetegedésekben hazai betegek bevonásával végeztünk életminőség és betegségteher vizsgálatokat.
- RA, AP, SPA, psoriasis területén egészségügyi közgazdaságtani elemzéseket végeztünk.
- Elemeztük az egészségügyi technológiaelemzés módszertani, egészségpolitikai és finanszírozási vonatkozásait, hazánkban és Közép-Kelet-Európa (KKE) országokban.

Új eredmények összefoglalása: Metaanalízis alkalmazásával először közöltük, hogy nem mutatható ki szignifikáns különbség az AP terápiájában alkalmazott adalimumab, etanercept és infliximab klinikai hatásossága között, és nem szignifikáns a klinikai hatásosság és biztonságosság végpontokon a különbség az RA-ban és SPA-ban alkalmazott biohasonló és a biológiai szerek között. Először igazoltuk, hogy AP-ban a funkcionális állapot (HAQ), a betegség-aktivitás (DAS, BASDAI), és a beteg és az orvos véleményét kifejező VAS skálák szoros összefüggést mutatnak a generikus (EQ-5D) és betegség-specifikus (PsAQoL) életminőséggel. RA-ban elsőként publikáltunk biológiai terápiák adherenciájával foglalkozó szisztematikus áttekintést. Európában elsőként vizsgáltuk az SSc közvetlen és közvetett költségeit és másodikként végeztünk AP betegségteher vizsgálatot. Hazánkban elsőként vizsgáltuk az RA betegek életminőségét és betegségterhét, valamint a biológiai terápiára kerülő betegek jellemzőit. Psoriasis esetén elsőként bizonyítottuk, hogy azoknak a betegeknek rosszabb az életminősége, akiknél a psoriasis a ruhával nem fedett, látható bőrfelületen helyezkedik el, és elsőként vizsgáltuk a betegek élettartamukkal és egészséggel összefüggő életminőségükkel kapcsolatos várakozásait. Psoriasisban az EQ-5D és DLQI prediktorai közül eddigi legtöbb változót azonosítottunk a szakirodalomban. Elsőként becsültük a biológiai terápiák költség-hasznosságát krónikus immunológiai betegségekben és elemeztük a technológiaelemzés módszertanát a KKE országokban. Kutatásaimmal hozzájárultam annak bizonyításához, hogy az egészségügyi közgazdaságtan és technológiaelemzés alkalmazásával hatékonyság-nyereség érhető el az egészségügyben.

1.2 Scientometriai adatok

Gulácsi László tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2015.06.11.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	<u>245</u>	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	<u>51</u>	<u>430</u>	<u>609</u>
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>14</u>
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	<u>183</u>	<u>123</u>	<u>209</u>
rövid közlemény	---	<u>4</u>	<u>18</u>	<u>18</u>
II. Könyv	<u>14</u>	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	<u>4</u>	---	---	---
idegen nyelvű	---	<u>2</u>	<u>12</u>	<u>14</u>
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	<u>10</u>	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	<u>9</u>	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	<u>1</u>	---	---
III. Könyvrészlet	<u>72</u>	---	---	---
idegen nyelvű	---	<u>17</u>	<u>11</u>	<u>13</u>
magyar nyelvű	---	<u>49</u>	<u>4</u>	<u>7</u>
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	<u>6</u>	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II-III)	---	<u>9</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-V.)⁴	<u>331</u>	---	<u>607</u>	<u>885</u>

V. További tudományos művek	<u>45</u>	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	<u>43</u>	<u>29</u>	<u>37</u>
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	<u>2</u>	<u>11</u>	<u>20</u>
Jelentés, guideline	---	0	0	0

VI. Idézett absztraktok⁵	<u>15</u>	---	<u>11</u>	<u>27</u>
--	-----------	-----	-----------	-----------

Összesített impakt faktor⁴	<u>100,4</u>	---	---	---
Idézettség száma^{1,4}	---	---	<u>658</u>	<u>969</u>
Hirsch index¹	<u>17</u>	---	---	---

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	<u>4</u>	---	---	---
a) Szerző⁴	---	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>7</u>
b) Kollaborációs közreműködő⁴	---	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>3</u>

Speciális tudományometriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	<u>119</u>
Utolsó szerzős tudományos cikkek száma	<u>76</u>
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	<u>62,5</u>
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2002-) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	<u>153</u>
impakt faktora összege	<u>99,3</u>
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	<u>183</u>
Az utolsó 10 év (2005-2015) tudományos teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	<u>134</u>
impakt faktor összeg	<u>98,2</u>
idézetek száma	<u>654</u>
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	<u>54</u> (5,57%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	<u>584</u>
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	<u>3,2</u>
idézettsége	<u>7</u>
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	<u>3</u>

1.3 Az Értekezést megalapozó in extenso közlemények

Az itt felsorolt in extenso eredeti közlemények kivétel nélkül megtalálhatók a Magyar Tudományos Akadémia publikációs adattárában, a <https://www.mta.hu/> címen.

Az in extenso közlemények az egyetemi doktori (PhD) fokozat megszerzése után készültek.

Az in extenso közlemények összesített impakt faktora: 73,851

In extenso közlemények ahol Gulácsi László első vagy utolsó szerző: 49,528

Gulácsi, L.: Biological and biosimilar therapies in inflammatory conditions: challenges for the Central and Eastern European countries. Eur J Health Econ. 2014, 15 Suppl 1, 1-4 **IF(2013): 1,913**

Gulácsi, L.: Future challenges for health economics and health technology assessment of biological drugs. Eur J Health Econ. 2010, 11, 235-8 **IF: 1,755**

Brodsky, V., Péntek, M., **Gulácsi, L.**, Efficacy of adalimumab, etanercept, and infliximab in psoriatic arthritis based on ACR50 response after 24 weeks of treatment. Scand J Rheumatol. 2008, 37, 399-400. **IF: 2,345**

Péntek, M., Kobelt, G., Cziráj, L., Szekanecz, Z., Poor, G., Rojkovich, B., Polgar, A., Genti, G., Kiss, C. G., Brodsky, V., Majer, I., **Gulácsi, L.:** Costs of rheumatoid arthritis in Hungary. J Rheumatol. 2007, 34, 1437. **IF: 3,151**

Péntek, M., Horváth, C., Boncz, I., Falusi, Z., Toth, E., Sebestyén, A., Majer, I., Brodsky, V., **Gulácsi, L.:** Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999-2003. Osteoporos Int. 2008, 19, 243-9. **IF: 4,290**

Péntek, M., Poór, G., Wiland, P., Olejarova, M., Brzosko, M., Codreanu, C., Brodsky, N., **Gulácsi, L.:** Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. Eur J Health Econ. 2014, 15 Suppl 1, S35-43. **IF(2013): 1,913**

Brodsky, V., Bálint, P., Géher, P., Hodinka, L., Horváth, G., Koó, E., Péntek, M., Polgár, A., Sesztak, M., Szántó, S., Ujfalussy, I., **Gulácsi, L.:** Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. Rheumatol Int. 2009, 30, 199-205. **IF: 1,493**

Brodszky, V., Pentek, M., Balint, P. V., Geher, P., Hajdu, O., Hodinka, L., Horváth, G., Koó, E., Polgár, A., Seszták, M., Szántó, S., Ujfalussy, I., **Gulácsi, L.**: Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measures in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey. *Scand J Rheumatol.* 2010, 39, 303-9. **IF: 2,594**

Minier, T., Péntek, M., Brodszky, V., Ecseki, A., Karpati, K., Polgar, A., Czirják, L., **Gulácsi, L.**: Cost-of-illness of patients with systemic sclerosis in a tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford).* 2010, 49, 1920-8 **IF: 4,171**

Moradi, M., Rencz, F., Brodszky, V., Moradi, A., Balogh, O., **Gulacsi, L.** Health status and quality of life in patients with psoriasis: an Iranian cross-sectional survey, *Arch Iran Med*, 2015. 18,3, 153-9. doi.: 0151803/AIM.004, **IF(2013): 1,11**

Brodszky, V., Orlewska, E., Pentek, M., Kárpáti, K., Skoupa, J., **Gulácsi, L.**: Challenges in economic evaluation of new drugs: experience with rituximab in Hungary. *Med Sci Monit.* 2010, 16, SR1-5. **IF: 1,699**

Rencz F, Holló P, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A, Balogh O, Herédi E, Herszényi K, Jókai H, Brodszky V, **Gulácsi L**, Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014., doi: 10.1111/jdv.12884, **IF(2013): 3,105**

Orlewska, E., **Gulácsi, L.**: Budget-impact analyses: a critical review of published studies. *Pharmacoeconomics.* 2009, 27, 807-27 **IF: 2,612**

Gulácsi, L., Rotar, A. M., Niewada, M., Loblova, O., Rencz, F., Petrova, G., Boncz, I., Klazinga, N. S.: Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 13-25 **IF(2013): 1,913**

Gulácsi, L., Rencz, F., Pentek, M., Brodszky, V., Lopert, R., Hever, N. V., Baji, P.: Transferability of results of cost utility analyses for biologicals in inflammatory conditions for Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, S27-34 **IF(2013): 1,913**

Gulacsi, L., Boncz, I., Drummond, M.: Issues for countries considering introducing the "fourth hurdle": the case of Hungary. *Int J Technol Assess Health Care.* 2004, 20, 337-41. **IF: 1,039**

Gulacsi, L., Brodszky, V., Pentek, M., Varga, S., Boncz, I.: History of health technology assessment in Hungary. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009, 25 Suppl 1, 120-6 **IF: 1,794**

Gulácsi, L., Orlewska, E., Pentek, M.: Health economics and health technology assessment in Central and Eastern Europe: a dose of reality. *Eur J Health Econ*. 2012, 13, 525-31 **IF:2,095**

Gulácsi, L., Péntek, M.: HTA in Central and Eastern European countries; the 2001: A Space Odyssey and efficiency gain. *Eur J Health Econ*. 2014. **IF(2013): 1,913**

Péntek, M., Brodszky, V., Gulácsi, A. L., Hajdu, O., van Exel, J., Brouwer, W., **Gulacsi, L.**: Subjective expectations regarding length and health-related quality of life in Hungary: results from an empirical investigation. *Health Expect*. 2014 Oct;17(5):696-709. doi: 10.1111/j.1369-7625.2012.00797.x. Epub 2012 Jun 28. **IF: 2,110**

Gulacsi, L.: The time for cost-effectiveness in the new European Union member states: the development and role of health economics and technology assessment in the mirror of the Hungarian experience. *Eur J Health Econ*. 2007, 8, 83-8.

Baji, P., Péntek, M., Czirják, L., Szekanecz, Z., Nagy, G., **Gulácsi, L.**, Brodszky, V.: Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ*. 2014, 15 Suppl 1, 53-64. **IF(2013): 1,913**

Baji, P., Péntek, M., Szántó, S., Géher, P., **Gulácsi, L.**, Balogh, O., Brodszky, V.: Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ*. 2014, 15 Suppl 1, 45-52. **IF(2013): 1,913**

Rencz, F., **Gulácsi, L.**, Tamási, B., Kárpáti, S., Péntek, M., Baji, P., Brodszky, V., Health related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol*. 2015 Apr 20. doi: 10.1111/bjd.13848. **IF(2013): 4,1**

Péntek, M., **Gulácsi, L.**, Rojkovich, B., Brodszky, V., van Exel, J., Brouwer, W. B.: Subjective health expectations at biological therapy initiation: a survey of rheumatoid arthritis patients and rheumatologists. *Eur J Health Econ*. 2014, 15 Suppl 1, 83-92. **IF(2013): 1,913**

Balogh, O., Brodszky, V., **Gulácsi, L.**, Herédi, E., Herszényi, K., Jókai, H., Kárpáti, S., Baji, P., Remenyik, E., Szegedi, A., Hollo, P.: Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur J Health Econ*. 2014, 15 Suppl 1, 101-9. **IF(2013): 1,913**

Herédi, E., Rencz, F., Balogh, O., **Gulácsi, L.**, Herszenyi, K., Hollo, P., Jokai, H., Karpati, S., Pentek, M., Remenyik, E., Szegedi, A., Brodszky, V.: Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, S111-9 **IF(2013): 1,913**

Mandel, M. D., Balint, A., Lovasz, B. D., **Gulácsi, L.**, Strbak, B., Golovics, P. A., Farkas, K., Kurti, Z., Szilagyi, B. K., Mohas, A., Molnar, T., Lakatos, P. L.: Erratum to: Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 129. **IF(2013): 1,913**

Wimo, A., Jonsson, L., Gustavsson, A., McDaid, D., Georges, J., **Gulácsi, L.**, Karpati, K., Kenigsberg, P., Valtonen, H.: The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011, 26, 825-32. **IF: 2,419**

Péntek, M., **Gulácsi, L.**, Rozsa, C., Simo, M., Iljicsov, A., Komoly, S., Brodszky, V.: Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz.* 2012, 65, 316-24. **IF: 0,348**

Péntek, M., Bereczki, D., **Gulácsi, L.**, Aranyi, Z., Juhos, V., Baji, P., Brodszky, V.: [Survey of adults living with epilepsy in Hungary: health-related quality of life and costs]. *Ideggyogy Sz.* 2013, 66, 251-61 **IF: 0,348**

Tamás, G., **Gulácsi, L.**, Bereczki, D., Baji, P., Takats, A., Brodszky, V., Pentek, M.: Quality of life and costs in Parkinson's disease: a cross sectional study in Hungary. *PLoS One.* 2014, 9, e107704. **IF(2013): 3,53**

Rencz, F., Brodszky, V., Pentek, M., Bereczki, D., **Gulácsi, L.**: Health state utilities for migraine based on attack frequency: a time trade-off study. *Neurol Sci.* 2014. 36,2, 197-202. **IF(2013): 1,495**

Rencz, F., Péntek, M., Bortlik, M., Zagorowicz, E., Hlavaty, T., Śliwczynski, A., Diculescu, M.M., Kupcinkas, L., Gecse, K.G., **Gulácsi, L.**, Lakatos, P.L., Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe, *World J Gastroenterol.* 2015, 21,6, 1728-37. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1728, **IF(2013):2,1**

Rencz F, Holló P, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A, Herédi E, Brodszky V, **Gulácsi L.** Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, published online: 10 DEC 2014 DOI: 10.1111/jdv.12884. **IF (2013): 3,105**

1.4 Rövidítések jegyzéke

ACR	American College of Rheumatology, amerikai reumatológiai egyesület
ACR20; 50; 70	randomizált kontrollált vizsgálatokban használatos rheumatoid arthritis terápiás végpontok, azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a tünetei legalább 20; 50; 70%-kal javultak a terápia hatására
AP	Arthritis Psoriatica
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis, állapotfelmérő mérce
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, betegség-aktivitási mérce spondyloarthritisben
BIA	Budget Impact Analysis, költségvetési hatáselemzés
BST	Biológiai szisztémás terápia
CD	Crohn betegség
DAS	Disease Activity Score, betegség-aktivitás index rheumatoid arthritisben
DLQI	Dermatology Life Quality Index, bőrgyógyászati betegséggel összefüggő életminőség mérce
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug, betegség lefolyását módosító gyógyszer
DSS	Disease Severity Scale, betegség-súlyossági mérce
EMA	European Medicinal Agency, Európai Gyógyszerügynökség
EScSG	European Scleroderma Study Group Activity Index, betegség-aktivitás mérce systemás sclerosisban
HAQ	Health Assessment Questionnaire, funkcionális állapotot mérő mérce, gyulladásos ízületi betegségben
HTA	Health Technology Assessment, egészségügyi technológiaelemzés
HRQOL	Health Related Quality of Life, egészséggel összefüggő életminőség
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio, növekményi költség-hatékonysági ráta
KKE	Közép-Kelet-Európa
MPR	Medication Possession Ratio, gyógyszerbirtoklási időhányados
OP	Osteoporosis
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria, válaszadási kritériumok arthritis psoriaticában
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life, arthritis psoriatica betegség-specifikus életminőség kérdőív
QALY	Quality Adjusted Life Year, életminőséggel korrigált életév
PASI	Psoriasis Area and Severity Index, psoriasis állapotfelmérő mérce
RA	Rheumatoid Arthritis
RAQoL	Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire, RA-val összefüggő életminőséget mérő kérdőív
RCT	Randomized Controlled Trial, randomizált kontrollált vizsgálat
SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire, funkcionális állapotot mérő mérce szklerodermában
SPA	Spondylitis Ankylopoetica
SSc	Systemás Sclerosis
TNF-alfa	Tumor nekrozis faktor-alfa
TST	Tradicionális szisztémás terápia
VAS	Visual Analogue Scale, vizuális analóg skála

2 BEVEZETÉS

Az elmúlt két évtizedben nagyon hatásos és költséges gyógyszerek jelentek meg a krónikus immunológiai (és más) betegségek terápiájában, amelyek jelentős változásokat okoztak az orvosi, egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozás területén.

Az új terápiák klinikai hatásossága és hatás/mellékhatás aránya olyan kedvező, ami korábban elképzelhetetlen volt. Azoknak a betegeknek a kezelése is lehetővé vált, akik számára azelőtt nem állt rendelkezésre megfelelő terápia. Az új szerek megjelenése lehetővé tette a terápiás célok megváltoztatását is. A krónikus gyulladásos ízületi betegségekben például korábban a cél a tünetek csökkentése, a betegség-progresszió lassítása, a szövődmények elkerülése volt, ma pedig a cél teljes remisszió elérése és a károsodások megelőzése. Jelentősen kiterjedtebbé vált a terápiával elérhető eredményeknek, azaz a kimeneteknek az a köre, ahol egészség-nyereség érhető el az új gyógyszerek alkalmazásának köszönhetően. A terápia eredménye ennek következtében olyan területeken is jelentkezik, amelyekre korábban — terápiás lehetőség hiányában — kevesebb figyelem irányult, ide tartoznak az életminőség, munkaképesség és a társadalmi hatás. Ugyanakkor, a sokszor hosszú távon folyamatosan jelentkező, magas gyógyszerköltség miatt a finanszírozási szempontok is a mindennapi betegellátás, az orvosi döntések szerves részévé váltak.

A fejlett országokban, azokban az esetekben, amikor egy adott gyógyszer vagy más egészségügyi beavatkozás közpénzből származó finanszírozása merül fel, megkövetelik a hatásosságra, biztonságosságra, költség-hatékonyságra és költségvetési hatásra vonatkozó adatok prezentálását. Ennek az egyik oka az, hogy szűkösen rendelkezésre álló forrásokkal kell gazdálkodni. A másik pedig az, hogy a források az egyes egészségügyi területek, terápiák, beavatkozások közötti, költség-hatékonyságot is figyelembe vevő elosztása önmagában is hatékonyság-nyereség növelő tényező. Azaz, ezen a módon több egészség-nyereség, több egészség érhető el [1] adott forrás-felhasználás mellett, amennyiben vannak megfelelő adatok és ezek alapján megfelelő döntések születnek. Ezeknek az adatoknak a hiánya hátráltathatja a finanszírozási döntéseket, ilyen esetekben a hatásos és költség-hatékony gyógyszer nem, vagy hosszú évek alatt jut el az orvosokhoz és a betegekhez.

Ezzel párhuzamosan gyorsan fejlődött az egészségügyi közgazdaságtan és az egészségügyi technológiaelemzés, amelyek célja az egészségügyi döntéshozatal segítése, és amelyek mára az orvostudomány és az egészségügy integráns részévé váltak.

Az egészségügyi közgazdaságtan célja a szűkösen rendelkezésre álló források oly módon történő elköltése, hogy az a lehető legtöbb „értéket” és „jólétet” eredményezzen. Az elemzések során azt vizsgáljuk, hogy egy változás (pl. új terápia) esetén a társadalmi/jóléti nyereség magasabb-e, mint a társadalmi/jóléti költség. Az elemzések jellemzője a választási lehetőségek azonosítása, mérése, értékelése és összehasonlítása. A cél a különböző döntési alternatívák összehasonlító elemzése költségeik (input) és eredményeik, azaz kimeneteik (outcome) alapján, az egészségpolitikai és finanszírozási döntések előkészítése céljából [2]. A betegségköltség, betegségteher valamint a költség-hatékonysági vizsgálatok a legelterjedtebben használt egészség-gazdaságtani elemzések.

Az egészségügyi technológia egy összefoglaló név, mely magába foglalja az egészségügyi ellátáshoz használt eszközöket, berendezéseket, felszereléseket és segédeszközöket, gyógyszereket, terápiás, ápolási és sebészeti beavatkozásokat, de ide tartozik az egészségügyi ellátás szervezete, felépítése, a kiszolgáló, valamint szervezeti és menedzsment rendszerek is [3]. Az egészségügyi technológiaelemzésnek (továbbiakban HTA - Health Technology Assessment) különféle definíciói léteznek. Ezek megegyeznek abban, hogy a HTA az egészségügyben használatos technológiáknak és azok hatásainak a szisztematikus elemzésével foglalkozó diszciplína. A HTA egy vagy több területet ölel fel a következő főbb szempontok közül: klinikai hatásosság és biztonságosság; valós gyakorlati körülmények között elérhető hatékonyság; gazdasági következmények, társadalmi, jogi, etikai és egészségpolitikai következmények [3]. A fejlett országokban kiterjedten alkalmazzák a HTA elemzések eredményeit a szakmai és finanszírozási irányelvek és az egészségpolitikai döntések kialakítása során [4-7].

Az egészségügyi közgazdaságtan és a HTA szerteágazó területei közül Doktori értekezésemhez kapcsolódóan a következőket célszerű kiemelni:

a) Klinikai hatásosság és biztonságosság értékelése

A tudományos alapú orvoslás területén a klinikai hatásosság és a biztonságosság értékelése egyre összetettebb feladat. Gyorsan nő a randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok (RCT) száma, amelyek módszertana és az alkalmazott elsődleges és másodlagos klinikai végpontok azonban egy-egy diagnózison és gyógyszercsoporton belül is eltérőek. A klinikai hatásosság és biztonságosság megítélésére, összehasonlítására való igény vezetett a szakirodalom

rendszerezett áttekintése (szisztematikus folyóirat keresés) és elemzése módszertanának, valamint a különböző klinikai vizsgálatok eredményeinek kombinált elemzésére lehetőséget adó statisztikai elemzések, a metaanalízisek módszertanának kialakulásához és gyors fejlődéséhez [8, 9]. Metaanalízis segítségével olyan szerek is összehasonlíthatóvá váltak, amelyeket nem vetettek közvetlenül össze RCT-kben, a mindennapi gyakorlatban azonban felmerül a kérdés, hogy melyik alkalmazása az előnyösebb.

b) Betegség-kimenet mérési módszerek alkalmazhatósága

Változnak a klinikai vizsgálatok során alkalmazott betegség-kimenet, azaz „outcome mércék”. Megnőtt a szerepe a korábban a klinikai vizsgálatokban és a gyakorlatban sem gyakran használt kimeneteknek, amelyek a betegség-progresszióját, a terápia megfelelőségét, az általános és betegség-specifikus életminőséget, munkaképességet mérik, valamint az adott egészségi állapot „fontosságát” (preferáltságát) tükröző hasznosság vizsgálatoknak. Ezek figyelembe vételével ítéltető meg egy terápia hosszú távú hatékonysága (szemben a betegség természetes lefolyásával), az elért egészség-nyereség (beleértve az egészséggel összefüggő életminőség aspektusokat is), a munka-termelékenységben bekövetkezett változások, valamint ezek egyéni és társadalmi értékelése. A mércék lehetővé teszik egy adott kimenettel kapcsolatosan új kritériumok felállítását is, ilyen például a minimális klinikailag szignifikáns javulás értéke. További előny, hogy nem csupán az orvosi megítélésen, hanem a betegek beszámolóin alapuló kimeneteket is magukban foglalnak. Példaként említhető a biológiai éra előtt a rheumatoid arthritis (RA) esetén használatos, orvosi megítélésen alapuló Steinbrocker stádiumbeosztás, amelyet felváltottak az egészségi állapotot és betegség-progressziót és súlyosságot sokkal jobban leíró mércék, és amelyek a fentebb említett kritériumoknak megfelelnek, például: American College of Rheumatology (ACR) kritériumok szerinti javulás, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI, a továbbiakban HAQ), Disease Activity Score (DAS).

c) Különböző betegség-kimenet mérési módszerek összehasonlíthatósága

Az egészségügy különböző szereplői, az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA), a gyakorló orvos, a népegészségügyi szakember, az egészségpolitika és a finanszírozó, tevékenységük során sokszor jelentősen eltérő kimenet mércéket használnak, ugyanazon betegséggel kapcsolatosan is. Az orvosok által használatos mércék mellett egyre kiterjedtebben alkalmazzák a betegek és az (adott) betegségtől mentes, illetve az átlagpopuláció

(társadalom) véleményét, értékítéletét és preferenciáit mérő mércéket, pontszámokat és indexeket. Jelentős az igény egy betegség különböző aspektusait mérő kimeneteknek az egymáshoz való viszonyát vizsgáló kutatásokra. A klinikai gyakorlatban használt kimenetek egymás közötti, és az egészségügyi közgazdaságtani elemzésekben alkalmazható mércék összefüggéseinek feltárásával egyrészt összehasonlíthatóvá válnak a különböző mércéket használó vizsgálatok eredményei (pl. hosszú távú követéses vizsgálatok és az újabban publikált RCT-kben alkalmazott kimenetek). Másrészt, egy-egy specifikus kimenetre vonatkozó közvetlen mérési eredmény hiánya esetén megbízható becslés végezhető egy másik kimenet ismerete alapján (pl. ha egy adott RCT-ben azt nem alkalmazták az adott mércét). Továbbá, az elért klinikai javulás olyan kimenetté konvertálható, amely megfelel a finanszírozói döntéshozatal követelményeinek (pl. összehasonlíthatóság más betegségekkel, társadalmi preferencia tükrözése). A gyakorló orvos és a finanszírozó valamint az egészségpolitikai döntéshozó ezek segítségével tud hatékonyan együttműködni.

d) Betegségteher értékelése

Az egészségpolitikai döntések előkészítése során széles körben használatossá váltak a betegségteher, betegségköltség vizsgálatok. Ezek esetén a feltevés az, hogy az elemzés során kimutatott társadalmi teher (költség, életminőség csökkenés, munkából való kiesés és más következmények) az, amely haszonként jelentkezik, amennyiben a problémát sikerül megoldani (betegséget elkerülni, meggyógyítani).

e) A hasznok és ráfordítások értékelésének szerepe az orvosi, egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozatalban, a szakirodalom és a helyi adatok alapján

Az egészség-nyereség mértéke és „hasznossága”, a költség, költség-hatékonyság, költség-hasznosság és költségvetési hatás fontos, egyre több esetben meghatározó részévé vált az egészségügyi, egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozatalnak. Az egyes terápiák eredményét mutató, ideális körülmények között RCT vizsgálatokkal mért klinikai hatásosság és a gyakorlatban elérhető eredmények, a hatékonyság között általában (jelentős) különbség van. A gyakorlatban kezelt beteg nem ugyanaz, mint az RCT-be beválogatott beteg, és más különbségek miatt az elérhető egészség-nyereség általában alacsonyabb, a költségek pedig általában magasabbak, mint azt a klinikai vizsgálatok alapján valószínűsíteni lehet. Azt, hogy az ideális körülmények között végzett klinikai vizsgálatok eredményeit hogyan lehet hasznosítani az adott területen a gyakorlatban, és milyen eredmények várhatók, csak akkor lehet

megítélni, ha jó minőségű és megfelelő mennyiségű adattal rendelkezünk a helyi gyakorlatról. Foglalkoznunk kell azzal a kérdéssel is, hogy mi a következménye annak, ha az egészségügyben a „lehető legjobb” működéshez (megelőzéshez, terápiához, beavatkozáshoz) szükséges optimális feltételek közül egy vagy több nem teljesül. Az „optimális feltételek” teljesüléséhez, azaz ahhoz, hogy az RCT-k eredményeit a gyakorlatban reprodukálni tudjuk, bizonyos technológiai feltételek együttese szükséges (intézmény, munkaerő, közlekedés, demográfiai és gazdasági tényezők). Ha ezek nincsenek együtt, akkor a „lehető legjobb” állapot nem érhető el. Ebben az esetben elméletileg több különböző u.n. „második legjobb” állapot kialakítására van lehetőség, olyanokra is, amelyek egymástól nagymértékben különbözőek lehetnek. Az RCT-k ismeretében azt, hogy a „lehető legjobb” helyett milyen „második legjobb” állapot érhető el, nem ítéltető meg, ez csak a helyi adatok alapján vizsgálható.

Értekezésem különböző betegség területeken végzett klinikai hatásosság és biztonságosság, életminőség és betegségteher kutatásaink eredményeit, azok orvosi, egészségügyi döntéshozatali vonatkozásait tárgyalja. Emellett ismertetésre kerülnek a krónikus immunológiai betegségek területén végzett egészségügyi közgazdaságtani (költség-hatékonyság és költségvetési hatáselemzés) és HTA elemzések eredményei, és helyet kap a kutatási eredmények áthelyezhetőségének vizsgálata. Ezt követően vizsgálom a HTA elemzések módszereit és intézményesülésének a folyamatát, hatását a szakmai, egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozásra hazánkban és Közép-Kelet-Európa országaiban.

Az egyes alfejezetekben, terjedelmi okok miatt, nem állt módomban részletesen ismertetni az alkalmazott módszereket és eredményeket, ezek leírása az Értekezés alapjául szolgáló publikációkban található. A tárgyalt kutatások sokfélesége reprezentálja az egészségügyi közgazdaságtan és HTA sokszínűségét és széleskörű alkalmazhatóságát az orvostudomány területén, hasznosságát az orvosi döntéshozatalban. A különböző betegségekben és terápiákkal végzett vizsgálatok adnak lehetőséget összehasonlító elemzésekre, melyek fontos információkkal szolgálnak az egészségpolitikai és egészségügyi finanszírozói döntésekhez.

Különböző betegségeket és terápiákat vizsgáltunk különféle egészségügyi közgazdaságtani és HTA módszerek alkalmazásával. Olyan, a kutatások fősodrába tartozó kutatási célokat fogalmaztunk meg, amelyek esetén a szakirodalom nem, vagy igen korlátozottan tartalmazott

eredményeket. Ezek közül a kutatások közül több is szerepel az Értekezésben. Ezeknek az eredményeknek a többsége nem vehető át közvetlenül (nem helyezhető át) más országokban végzett kutatásokból a betegpopulációk, a klinikai gyakorlat, az egészségügyi és szociális ellátórendszer, a gazdasági feltételek, társadalmi preferenciák eltérései miatt. Megbízható elemzésekhez helyi adatok szükségesek. Fontos eredményünk, hogy különböző betegségekkel és terápiákkal kapcsolatosan rendelkezünk hazai kutatásokból származó adatokkal, az általános életminőség, betegségteher és a költség-hatékonyság területén. Ez lényeges, mert amíg egy bizonyos „kritikus tömege” a kutatási eredményeknek nem áll rendelkezésre, addig az összehasonlíthatóság hiánya miatt, az adatok interpretálhatósága, felhasználhatósága korlátozott.

Az egészségügyi közgazdaságtan és HTA területe igen tág. A gyógyszer-kutatások (és más technológiák) korai fázisától, a szükséglet és preferencia felmérésen, az egészségpolitikai és finanszírozói döntések előkészítésén át, a terápia bevezetésének hosszú távú hatásának méréséig sok minden felölel. Multidiszciplináris tudományágként használja az orvostudomány és közgazdaságtudomány módszertanát és terminológiáját. Emellett olyan fogalmakat és mérési módszereket hozott létre és használ (például: egészség-nyereség, hasznosság, életminőséggel korrigált életév, finanszírozási küszöb), amelyek erre a tudományágra speciálisan jellemzőek. Ez természetes is, hiszen ez egy új tudomány terület, amely az eddigiektől eltérő módon tesz fel új kérdéseket, amelyekre a saját maga által kialakított új módszertan használatával próbál meg válaszolni. Ez a tudományágunkra jellemző specialitás a nem ezzel foglalkozó szakemberek számára az esetek egy részében nehézséget jelenthet az eredmények interpretálásában. Ez a „korlát” az elmúlt évtizedben jelentősen csökkent. Ezt az is mutatja, hogy szakmánk kutatási eredményei egyre nagyobb számban jelennek meg rangos bio-medicinális folyóiratokban, saját folyóiratait pedig magasan jegyzik a közgazdaságtudományi folyóiratok listáján. A saját kutatási eredményeinkre a bio-medicinális folyóiratokban kapott citációk száma és aránya is azt igazolja, hogy kutatási eredményeink impaktja ezen a területen egyre nő, az egészségügyi közgazdaságtan és HTA az orvostudomány elismert és széleskörűen alkalmazott részévé vált.

A Doktori értekezés főfejezeteinek egyes alfejezetei egymástól független, különböző betegségekben végzett kutatások eredményeit tartalmazza. Ezekben az a közös, hogy az orvosi és egészségügyi döntéshozás egyes konkrét területein vizsgálják a klinikai hatásosság és

biztonságosság, életminőség és betegségteher felmérések és az egészségügyi közgazdaságtani vizsgálatok szerepét, valamint az egészségügyi közgazdaságtannak és HTA-nak az orvos-szakmai, egészségpolitikai és finanszírozási döntésekre gyakorolt hatását.

Mivel az Értekezésben ismertetett kutatások az elmúlt 10 évben történtek, ezért a célok a kutatások idején rendelkezése álló információk alapján kerültek meghatározásra, az eredmények pedig az adott időpontban fennálló állapotot tükrözik (pl. rendelkezésre álló gyógyszerek, azok indikációi, aktuális szakmai és finanszírozási kérdések, szakmai és finanszírozási irányelvek).

A Doktori értekezés 3. fejezete az Értekezésben használt fontosabb fogalmak és módszerek, valamint a vizsgált betegségek rövid leírását tartalmazza, ezt követően struktúrája követi a HTA jelentések nemzetközileg szokásos szerkezetét. Ennek megfelelően fejezetei a 4. fejezettől kezdődően a következő alfejezetekből állnak (2-es szintű címsorokra vonatkozó számozás):

- „1”-es alfejezetek (4.1. az 5.1. és a 6.1.): A rheumatoid arthritis (RA), arthritis psoriatica (AP) és a spondylitis ankylopoetica (SPA) terápiájában alkalmazott biológiai gyógyszeres terápiák klinikai hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata, szisztematikus irodalomkeresés és metaanalízis alkalmazásával;
- „2”-es alfejezetek (4.2. az 5.2. és a 6.2.): Életminőség és betegségteher kutatások krónikus immunológiai hátterű betegségekben: RA, AP, systemás sclerosis (SSc), psoriasis;
- „3”-as alfejezetek (4.3. az 5.3. és a 6.3.): Egészségügyi közgazdaságtani elemzések különböző krónikus immunológiai hátterű betegségek esetén: RA, AP, SPA, psoriasis, Crohn betegség (CD), colitis ulcerosa (CU);
- „4”-es alfejezetek (4.4. az 5.4. és a 6.4.): A HTA módszertani, egészségpolitikai és finanszírozási vonatkozásai, hazánkban és Közép-Kelet-Európa (KKE) országaiban: Bulgária, Lengyelország, Magyarország, Románia, Szlovákia, Cseh Köztársaság.

3 Az Értekezésben használt fontosabb módszerek és fogalmak, valamint a vizsgált betegségek rövid bemutatása

3.1 Az értekezésben használt módszerek

3.1.1 A metaanalízis jelentősége, a klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése

Az új gyógyszerek lehetséges terápiás szerepének értékelése során az első lépés a klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése. Eredményez-e többlet egészség-hasznot az új gyógyszer a meglevőkhöz képest, célszerű-e változtatni a terápiás és finanszírozási stratégiát, irányelveket? Ezeknek a kérdéseknek különösen nagy jelentősége volt az immunológiai háttérű gyulladásos megbetegedésekben alkalmazható, un. biológiai gyógyszeres terápiákkal kapcsolatosan, amelyek korábban elképzelhetetlen klinikai hatásossága és kedvező mellékhatás profilja magas költségekkel társul [10-18]. Ezek a szerek különböző indikációkban, például RA-ban 2000-től (EMA regisztráció) álltak rendelkezésre, azonban 2005 júniusáig nem kerültek az E-alapból finanszírozásra Magyarországon. Ennek egyik oka az volt, hogy nem álltak rendelkezésre azok az adatok, amelyek igazolták, hogy a jelentős költségű terápiák olyan kedvező klinikai hatással járnak, amely kedvező költség-hatékonyságot eredményez. Az első kutatási lépés a klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése volt a publikált RCT-k alapján. Az azonos indikációban egymás után piacra kerülő szerek egyre nagyobb számú RCT vizsgálatának metaanalízisére jelentős igény mutatkozik mind az orvos szakma, mind a finanszírozási oldalról, hiszen az eredményeket felhasználják a szakmai és a finanszírozási irányelvek létrehozása során. Az ebbe a gyógyszercsoportba tartozó első biohasonló szer 2013-as EMA regisztrációja (amelyet a következő években várhatóan jelentős számú további követ) tovább növelte ezt az igényt. Az elmúlt két évtized egyik legnagyobb jelentőségű gyógyszer innovációja az immunológiai háttérű gyulladásos (és más) megbetegedésekben alkalmazható biológiai terápiák megjelenése volt, ezért ezen a területen is végeztünk kutatásokat az orvos-szelmák képviselőivel együttműködve. A kutatások során vizsgáltuk a gyógyszerek placebohoz, illetve azonos indikációban adható más gyógyszerekhez viszonyított klinikai hatásosságát és biztonságosságát a releváns végpontokban a szakirodalom szisztematikus áttekintése (rendelkezésre álló magas szintű tudományos bizonyítékok, RCT-k teljes körű felkutatása) és elemzése metaanalízisek alkalmazásával.

A metaanalízis a klinikai vizsgálatok numerikus eredményeinek a statisztikai elemzése, segítségével a rendelkezésre álló tudományos eredmények szintézisét nyerhetjük. A klinikai vizsgálatok igen gyakran nem rendelkeznek elég nagy betegszámmal ahhoz, hogy klinikailag fontos, de viszonylag kis terápiás hatáskülönbségek jelenlétét vagy hiányát megfelelő biztonsággal bizonyítani lehessen. Ennek megfelelően az eredeti vizsgálatok vezethetnek álnegatív eredményre, amikor a terápiás hatás nem bizonyul statisztikailag szignifikánsnak, holott a valóságban ez a hatás létezik. A metaanalízis alternatívája lehet a nagy betegszámú randomizált kontrollált vizsgálatoknak. További előnye a metaanalízisnek az eredeti RCT vizsgálatoknál potenciálisan nagyobb fokú általánosíthatóság. Az eredeti vizsgálatok megállapításai arra a betegcsoportra vagy más populációra érvényesek, amelyek legfőbb tulajdonságai megegyeznek a vizsgálatba bevont populáció tulajdonságaival. A megfelelően végzett metaanalízis eredménye sok esetben könnyebben általánosítható a nagyobb populációra, hiszen több, különböző tulajdonságú betegcsoport eredményeinek „kombinációját” tartalmazza. Sok esetben, a szakirodalomban ugyanarról a kérdésről különböző, olykor nagymértékben eltérő eredményeket lehet találni. A szakemberek egy része hajlamos lehet arra, hogy az adott kérdésben a pozitív eredmények figyelembe vételével döntsön és a negatív vagy bizonytalan eredményeket közlő szakirodalmat figyelmen kívül hagyja. Ez azonban nem fogadható el, a negatív vagy bizonytalan eredményeket is figyelembe kell venni ahhoz, hogy hiteles képet kapjunk.

A metaanalízisek eredményét az ún. „forest plot” formában szokás ábrázolni (2 ábra). Az ábra soraiban a vizsgált tanulmányokhoz tartozó kimenet szerint, a két terápia relatív összehasonlításának grafikus ábrázolása található. Az ábrán az összehasonlítások esetében mindig az első helyen lévő gyógyszer szerepel a számlálóban. A relatív hasznát az összehasonlított gyógyszerek közös komparátorhoz viszonyított relatív hasznainak hányadosaként számoljuk. Ez azt jelenti, hogy a relatív haszon 1-nél nagyobb értékei az első helyen szereplő hatóanyag kedvezőbb hatását jelentik. Az ábrázolásakor rendszerint egy vízszintes vonalon található négyzetek jelölik a relatív arány pontbecslésének értékét, ez reprezentálja a különbséget a terápiák között az adott terápiára vonatkozóan, míg a vízszintes vonal hossza mutatja a 95%-os konfidencia intervallumot. A középső függőleges vonal a „nincs szignifikáns különbség” állapotát jelenti, amikor a relatív arány 1, vagyis a mind az aktív, mind a kontroll kezelés mellett ugyanannyi beteg állapota javult, vagy került el a kedvezőtlen kimenetet. Ez azt jelenti, hogy ha a vízszintes vonal nem metszi a függőleges vonalat, akkor 95%-os biztonsággal elmondható, hogy van szignifikáns eltérés a két beavatkozás hatásossága

között. Előfordulhat, hogy a vízszintes vonalak metszik a függőleges vonalat, ami azt jelenti, hogy: a) nincs szignifikáns különbség a két beavatkozás között; b) túl kevés a minta elemszám; c) esetleg mindkét előző eset fennáll. A különböző, azonos elrendezésű vizsgálatokból származó adatok súlyozott átlagát ugyanezen az ábrán általában rombusszal szokás jelölni, ahol a rombusz függőleges átlója a pontbecslést, vízszintes átlója a konfidencia intervallumot jelöli. [3, 8, 19]

3.1.1.1 Direkt és indirekt összehasonlítások

A metaanalízisek két nagy csoportba sorolhatóak: direkt és indirekt összehasonlítások.

Direkt összehasonlító metaanalízis

A direkt összehasonlító metaanalízisek az azonos kérdésekre választ kereső és azonos kezelés-párokat összehasonlító klinikai vizsgálatok szintézisei.

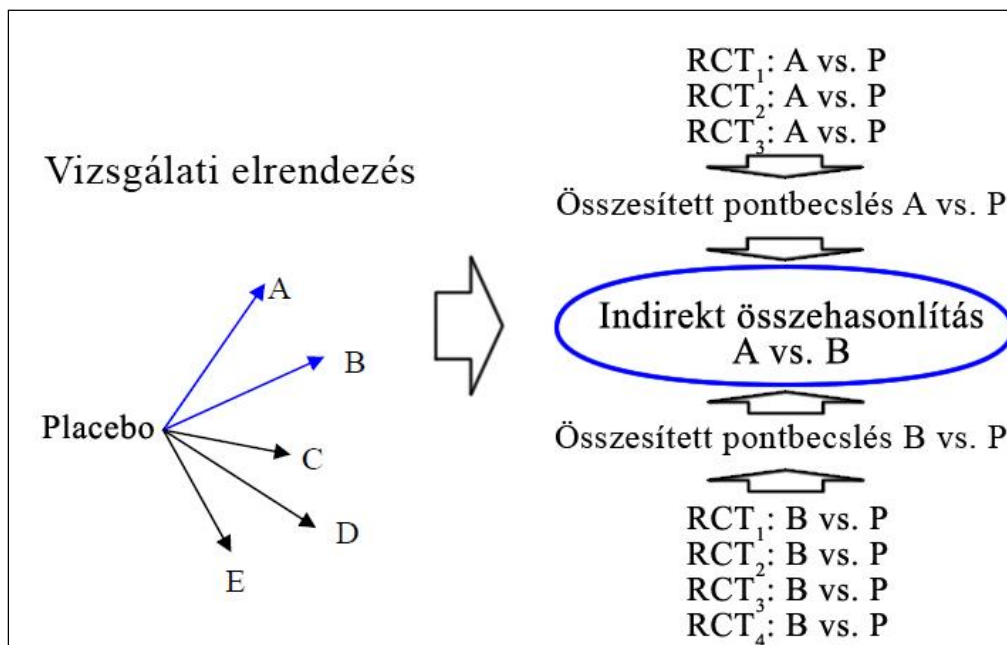
Indirekt összehasonlító metaanalízis

A randomizált kontrollált vizsgálatok elrendezésére jellemző, hogy általában placebóval vagy az „arany standardnak” számító kezeléssel hasonlítják össze a vizsgált terápiákat. Ezért a direkt összehasonlító metaanalízisben az összesített pontbecslés számításakor ebben a relációban kapunk becslést a hatásosságról. Azonban a klinikai gyakorlatban az egymással ténylegesen versengő terápiák összehasonlítása a lényeges, amire a direkt összehasonlítása nem ad választ. Így, a „hagyományos” metaanalízis keretei között számszerű összehasonlítást nem tehetünk. Erre ad megoldást az indirekt összehasonlítás (1 ábra).

Tegyük fel, hogy az „A” és a „B” gyógyszeres terápia klinikai hatásosságát és biztonságosságát szeretnénk összehasonlítani, azonban ilyen közvetlen, face-to-face RCT nem áll rendelkezésre. Viszont találunk „A” - „C” és „B” - „C” RCT vizsgálatokat. Az indirekt összehasonlítás során a vizsgálatokban közös „C” terápia teremthet kapcsolatot az „A” és a „B” terápia között. A fenti helyzetre több féle képen is létrejöhet. Gyakori eset, amikor C a placebo (P) és A és B két komparátor kezelés egy betegségben (1. ábra) [19]. Az indirekt összehasonlítás eredményeit forest plot formában szokás ábrázolni (2., 3., 4., 5., és 6. ábra). Azzal a különbséggel, hogy az

egyes sorok itt nem egy-egy klinikai vizsgálat eredményeit jelölik, hanem több klinikai vizsgálat eredményein alapuló relatív hatást jelenítenek meg.

1. ábra Az indirekt összehasonlítás folyamata



Forrás: Brodzky et al. 2012[19]

3.1.2 Életminőség felmérések

Az életminőség és betegségteher felmérések eredményei iránti igény egyre nagyobb. A várható élettartam növekedésével egyre hosszabban élnek az emberek olyan krónikus betegségekkel, melyek jelentősen rontják az életminőséget és komoly költségekkel járnak. Az új terápiás eljárások kiemelt célkitűzésévé vált az életminőség javítása. Ahhoz, hogy egy új terápiát megfelelően tudjunk értékelni, ismernünk kell a betegség természetes (beavatkozás nélküli), illetve a jelen terápiák melletti lefolyását, annak életminőség és költség vonzatait, beleértve nem csak a betegek, de a beteg gondozásában résztvevő családtagok terheit is. Az immunológiai hátterű gyulladásos betegségek egyes területein viszonylag kevés nemzetközi szakirodalom áll rendelkezésre. Különösen a KKE országokban igen kevés az adat ezeknek a betegeknek a

klinikai jellemzőiről, életminőségéről, terápiáikról, az egészségügyi és szociális ellátásáról, a betegségeknek a társadalmi terhééről.

Az elmúlt évtizedben a modern betegség-módosító szerek, ezen belül is különösen a biológiai terápiák hatására az autoimmun eredetű gyulladásos betegségek terápiájában igen jelentős változások következtek be. Ezen terápiák klinikai hatásosságát és biztonságosságát jó minőségű RCT-kből, illetve metaanalízisekből származó, tudományos bizonyítékok támasztják alá [20]. Ezen tudományos bizonyítékok az adott RCT-ben alkalmazott beválogatási és kizárási kritériumok által azonosított betegcsoportra vonatkoznak, pontosan meghatározott terápia mellett, az adott vizsgálatban definiált végpont(ok)ra és a vizsgálatban alkalmazott mércével mérve. Az RCT-k alapján regisztrálásra kerülő terápiáknak a napi gyakorlatban elérhető eredménye, azaz hatékonysága azonban általában eltér (rosszabb) a klinikai vizsgálatok eredményeitől. A tudományos eredmények gyakorlati alkalmazása során ismernünk kell az adott (hazai) betegpopuláció demográfiai és klinikai jellemzőit (betegség-fennállás, -súlyosság, -progresszió, funkcionális állapot, társbetegségek, egyéb gyógyszerek), terápiáját. Hiszen ezek alapján választható ki az a betegpopuláció, amely legjobban megközelíti az RCT elrendezést. Minél nagyobb az eltérés a valós napi gyakorlatban ellátott betegek és az RCT betegpopuláció között, annál nehezebb és bizonytalanabb az RCT eredmények interpretációja. Módszertani kihívást jelent az is, hogy az RCT-kben használt kimenetek sok esetben eltérnek a napi orvosi gyakorlatban használt kimenetektől. Például RA-ban az RCT-kben gyakran alkalmazott elsődleges végpont a relatív javulást mérő ACR20 kritérium, míg a napi gyakorlatban a betegség-aktivitást mutató DAS28 érték a terápiaváltás kritériuma és a finanszírozó is DAS28 határértékeket alkalmaz a gyógyszerek támogatásához [21-23].

A kérdést két másik tényező még összetettebbé teszi. Az egyik az, hogy a betegek a terápia eredményét (általános) életminőségük javulásán keresztül érzékelik, amely van, amikor szorosabb és van, amikor kevésbé szoros korrelációt mutat a terápia eredményét mérő orvosi mércékkel. Az első esetre jó példa a RA-ban a funkcionális állapotot tükröző HAQ mérce, psoriasis esetén pedig a bőrtünetek kiterjedtségét és súlyosságát leíró PASI index és az EQ-5D kapcsolata. A másik pedig az, hogy a finanszírozási, egészségpolitikai döntéshozatal során sok esetben az előbbiektől is különböző kimenetek és mércék használatosak. Egyik ilyen kiterjedten alkalmazott mérce az általános egészségi állapotot mérő EQ-5D kérdőív [24, 25],

amely általános jellege miatt különböző betegségekben egyaránt alkalmazható, és ennek a kérdőívnek a felhasználásával számolják leggyakrabban a terápiás haszon számszerűsítésre alkalmas életminőséggel korrigált életév nyereséget, az ún. QALY-t (Quality Adjusted Life Year) [26-29]. Ezek a különböző mércék ugyanazt az adott egészségi állapotot mérik, más céllal és másképp, attól függően, hogy a cél a beteg terápiájának a megtervezése és monitorizálása vagy éppen a megfelelő finanszírozás kialakítása. Mivel az egyes országokban demográfiai, epidemiológiai, gazdasági, egészségügyi-finanszírozási viszonyok eltérőek lehetnek, a nemzetközi közleményekben publikált eredmények felhasználásához és áthelyezhetőségének (lásd. 6.3.4 fejezet) a vizsgálatához helyi adatok szükségesek [30, 31]. A betegregiszterekből származó adatok nagyon fontosak. Sok országban, például hazánkban, azonban ezek korlátozottan állnak rendelkezésre. A betegregiszterek azonban általában nem tartalmazzak a beteg életminőségére, munkaviszonyára, preferenciájára illetve a betegség indirekt költségeire vonatkozó adatokat. Ezek nélkül a betegségteher sem kalkulálható, amely viszont szükséges megfelelő egészségpolitikai és a finanszírozási döntésekhez.

3.1.2.1 Az általános életminőség mérése és életminőséggel korrigált életév

Röviden bemutatjuk a kutatásaink során alkalmazott legfontosabb módszereket, az általános és a betegség-specifikus életminőség mércéket, a betegség-súlyosság és -aktivitás indexek, valamint a betegségteher vizsgálatok. Röviden ismertetjük az életminőséggel korrigált életév (QALY) és az adherencia fogalmát és jelentőségét.

Általános életminőség mérce

Az általános kérdőívek nem speciálisan egy betegségre jellemző, hanem bármely betegségben jelentőséggel bíró egészségterületeket vizsgálják. Fő céljuk a különböző eljárások, terápiák egészség-nyereségének mérése és összehasonlítása különböző betegségek esetén. Előnyük, hogy a szakirodalomban jelentős számú publikáció található ezekkel a mércékkel, hiszen a céljuk a különböző területeken jelentkező egészség-nyereség összehasonlítása. Hátrányuk, hogy kevésbé érzékenyek, mint a betegség-specifikus kérdőívek, a finom részleteket nem

képesek elkülöníteni (erre valók a betegség-specifikus kérdőívek, ezek eredményei viszont nem hasonlíthatók össze különböző klinikai területek között).

Egyik ilyen gyakran alkalmazott általános életminőség mérce az EQ-5D kérdőív. A PubMed adatbázisban összesen 4683 EQ-5D publikáció található (2015.01.19.-i keresés), ebből a KKE országokban (Bulgária, Cseh Köztársaság, Lengyelország, Magyarország, Románia) 109, hazánkban 39, ez utóbbiból 18 saját közleményünk. Ezeknek az elemzéseknek a száma az utóbbi években évente 1600-1800 publikációval növekszik [32]. Ennek valószínűleg az az oka, hogy a kutatási innovációk és a finanszírozási elvárások egyaránt magukban foglalják az eredmények megjelenítésének szükségességét életminőséggel korrigált életév (QALY) mércével, melyben a „Q” értéket többek között a hasznosság mérésre is alkalmas általános egészségi állapot mércékkel, mint pl. az EQ-5D, nyerjük. A hasznosság mércék kifejezik egy adott egészségi állapot értékét a teljesen egészségeshez, a halálhoz, vagy egy jól körülírt állapothoz képest. Költség-hasznosság elemzésekben az általános kérdőívek közül csak azok alkalmazhatók, amelyek egy számban, ún. index-ben fejezik ki az eredményt. Kutatásainkban az EQ-5D kérdőívet használtuk.

Az EQ-5D önkitöltős kérdőív, amely két részből áll. Az első rész az általános egészségi állapot 5 területét vizsgálja: mozgékonyság, önellátás, szokásos tevékenységek elvégzése, fájdalom/rossz közérzet, szorongás/lehangoltság. A betegeknek 3 válasz közül lehet választani (nincs probléma, némi probléma, képtelen rá, illetve nagyon erős), így a kérdőív kitöltésével összesen 243-féle válaszkombináció jöhet létre. A kérdőív által ilyen módon jól körülhatárolható 243-féle egészségi állapotot az Egyesült Királyságban lakossági értékelés alapján rangsorolták. Az értékeléshez, a kérdőív által leírható egészségi állapotok hasznosság értékének megállapításához úgynevezett idő-alku módszert használtak, amely lényege, hogy a megkérdezettek a hátralévő éveikből hányról mondanának le azért, hogy az adott állapotból meggyógyuljanak. A válaszok alapján a kérdőív válaszkombinációhoz egy-egy szám (hasznosság érték) rendelhető, mely értéktartománya a -0,594-től 1-ig terjed. A magasabb érték jobb állapotot jelent. Sok esetben az EQ-5D index negatív értékeit 0-nak veszik (ennek megfelelően az értéktartomány 0-1 közöttire módosul), a 0 a halál, az 1 a tökéletes egészségi állapotot jelenti. A kérdőív második részében egy vizuális analóg skála (EQ VAS) található (egy függőleges, 100 fokozat beosztású vonal), a 0 az elképzelhető legrosszabb, a 100 az elképzelhető legjobb egészségi állapotot jelenti [27].

Életminőséggel korrigált életév (QALY)

A QALY az egészségügyi közgazdaságtan központi jelentőségű fogalma és mértékegysége. Ennek segítségével mérhető és egy számban kifejezhető az életév nyereség, annak minőségét is figyelembe véve, jelentkezzék az bármely egészségügyi területen, betegséggel illetve beavatkozással kapcsolatosan. A QALY-nak mint mértékegységnek azonos a szerepe az egészség-nyereség/veszteség mérésének a területén, mint a távolság mérésakor használatos méter, vagy a tömeg mérésekor használt kilogramm mércéknek. Az egészségügyi közgazdaságtani elemzés a különböző beavatkozásokat a ráfordítások és egészség-hasznok alapján hasonlítja össze. Az egészség-haszon az élettartam és az egészséggel összefüggő életminőség területén jelentkezik, a kettő egyidejű figyelembevételével és mérésével nyerjük a QALY-t. Egy teljes egészségben eltöltött életév felel meg 1 QALY-nak. A QALY-ban figyelembe vett életminőség a különböző egészségi állapotokhoz társított hasznosság (utility) értékeken alapul. A hasznosság leírására 0-1 közötti skálát használnak, ahol az 1 a teljes egészséget, a 0 pedig a halált jelenti. A QALY-t úgy számoljuk ki, hogy megszorozzuk az egészségi állapot hasznosság értékét azzal az idővel (évben kifejezve), amennyit az egyén abban az állapotban tölt. Egy teljes egészségben (a 0-1 skálán 1-es értékűnek mért egészség) eltöltött 1 életév értéke 1 QALY, és ugyancsak 1 QALY, ha valaki 10 évet tölt 0,1 értékű egészségi állapotban, vagy ha 10 egyén esetén nyerünk betegenként 0,1 QALY-t, akkor csoportszinten 1 QALY a nyereség [27].

3.1.2.2 Betegség-specifikus életminőség mércék, betegség-aktivitás és funkcionális állapot

A betegség-specifikus kérdőívek részletesen veszik figyelembe a vizsgált betegségre különösen jellemző tünetcsoportokat, ezért szenzitivitásuk nagyobb, kisebb változásokat is kimutatnak, mint az általános kérdőívek. Ezek a kérdőívek az orvosi gyakorlatban, beteg egészségi állapotának felmérése és a terápia hatásának mérésére alkalmasak. Ezek alapján a különböző terápiák során elért egészség-nyereség mérhető, de nem hasonlítható össze, nem képezhetők indexek, és nem alkalmas költség-hasznossági számításokhoz sem. Az RA területén a Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire (RAQoL), az AP esetén a Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) a psoriasis felmérésünkben a Dermatology Life Quality Index (DLQI) kérdőíveket használtuk. A betegség-aktivitás mércék közül az RA-ban a Disease Activity Score (DAS28), AP-ban a DAS28 és a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), SSc-ben az European Scleroderma Study Group Activity Indexet (EScSG

Activity Index) használtuk. A funkcionális állapot, betegség-súlyosság mércék az RA területén a Health Assessment Questionnaire (HAQ), az AP területén HAQ, SSc területén a Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ), a módosított Rodnan skin score és a Disease Severity Scale (DSS), psoriasisban a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) pontszám voltak használatosak. A betegség-specifikus életminőség mércék, a betegség-aktivitás és betegség-súlyosság mércék részletesebb ismertetésétől terjedelmi okok miatt el kell tekintenünk [33-36].

3.1.2.3 Hasznosság mércék: preferencián alapuló általános életminőség mércék

Hasznosság (utility): az életminőség mérések egyik főcsoportja a hasznosság mércék (preferencián alapuló általános mércék). Az egyes jól definiált egészségi állapotok esetén azt tükrözi, hogy a beteg/egyen milyen fontosságot tulajdonít az adott állapotnak, általában a teljes egészséghöz viszonyítva. Kutatásaink során a migrén megbetegedés területén végeztünk erre irányuló kutatást, amelyre terjedelmi okok miatt az Értekezésben nem tudok kitérni [37].

3.2 Fogalmak

3.2.1 Klinikai végpontok

Elsődleges és másodlagos klinikai végpontokat különböztetünk meg.

Elsődleges végpont: A klinikai vizsgálatok legfőbb célja az elsődleges végpontként meghatározott kimenet (outcome) vizsgálata. A mintaelemszám, beválogatási és a kizárási kritériumok, a randomizáció, a statisztikai próbák erejét biztosító mérce és más szempontok azt szolgálják, hogy az elsődleges végpontként szereplő tényezőt megbízhatóan mérni lehessen. Az RCT-k bizonyító erejű tudományos eredményeként értékelhető eredménye az elsődleges végpont.

Másodlagos végpont: ebben az esetben a fentiek nem teljesülnek, hiszen a klinikai vizsgálatot megtervezők eleve ilyen célt nem tűztek ki maguk elé. Emiatt a másodlagos végpont csak

tájékoztató jellegű, hipotézisek megfogalmazására ad lehetőséget. A megítélés sok esetben összetett, például ha több egymástól lehetőleg többé-kevésbé független másodlagos végpont „egyirányba mutat”, illetve több azonos vagy más szerrel végzett korábbi vizsgálat is hasonló eredményre vezetett, ha csoportosítás feltételezhető, és más hasonló körülmények is fennállnak, akkor a másodlagos végpontok alapján is véleményt lehet mondani.

3.2.2 Biológiai és szintetikus szerek, a gyógyszerek csoportosítása

A gyógyszerek eredetük alapján két csoportba sorolhatók: 1) kémiai úton előállított szintetikus szerek, 2) biotechnológiai eljárással készített úgynevezett biológiai gyógyszerek.

Az EMA meghatározása szerint: „A biológiai gyógyszer olyan gyógyszer, amelynek egy vagy több hatóanyaga biológiai forrásból készült vagy abból vonták ki.” [38]. Jelenleg első kategóriába tartozó szerek teszik ki a gyógyszerkínálat túlnyomó részét, azonban a gyógyszerfejlesztések jelentős része már biotechnológiával készült gyógyszerre irányul. A jövőben a biológiai gyógyszerek jelentősége valószínűleg tovább nő, mivel ezekkel a szerekkel a hagyományos kezeléseknél gyakran sokkal jobb terápiás eredmények érhetők el, kedvező mellékhatás profil mellett. Az általunk is vizsgált biológiai szerek közül a TNF-alfa gátlók csoportjába tartoznak az adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab és az infliximab, a B-sejt gátló szerek közé a rituximab, T-limfocita ko-stimuláció gátló az abatacept és Interleukin-6 receptor gátló a tocilizumab. Az általunk vizsgált betegségekben az első EMA által regisztrált szerek a TNF-alfa gátlók voltak. RA indikációban az infliximab és etanercept 2000-ben, az adalimumab pedig 2003-ban került regisztrálásra. Arthritis psoriatica esetén a regisztráció dátumai 2004, 2002 és 2005, plakkos psoriasisban pedig 2005, 2004 és 2007 voltak. Ezt követően kapták meg az EMA regisztrációt a többi biológiai szerek a különböző indikációkban (25. táblázat).

A rendelkezésre álló TNF-alfa gátló szerek hazánkban 2005. június 1-től részesültek finanszírozásban az E-alapból [39-41] A rituximab a kutatásunk idején új szer volt a vizsgált indikációban, és nem részesült az E-alapból finanszírozásban.

3.2.3 Biohasznó szerek

A hasonló biológiai gyógyszer olyan biológiai gyógyszer, amelyet úgy fejlesztettek ki, hogy hasonló legyen egy már meglévő biológiai gyógyszerhez („referencia-gyógyszer”). A hasonló biológiai gyógyszerek nem azonosak a generikumokkal, amelyek kémiai szerkezete egyszerűbb, és amelyek a referencia-gyógyszerekkel azonosnak tekinthetők. A hasonló biológiai gyógyszer és referencia-gyógyszerének hatóanyaga lényegében ugyanaz a biológiai anyag, bár összetett jellegük és a gyártási módszerük miatt lehetnek köztük kisebb különbségek [38]. Az általunk vizsgált indikációkban az első biohasznókat, az infliximab-biohasznó szereket az EMA 2014 végén regisztrálta.

3.2.4 Adherencia, perzisztencia, compliance

Az adherencia a gyógyszeres terápia egész folyamatát jellemző fogalom, amely a javasolt gyógyszeres terápia beteg általi betartásának minőségére utal [42]. A WHO definíciója (WHO Adherence Report 2003): „Az egyén terápiás magatartásának – gyógyszereszedés, diétabetartás és/vagy életmód változtatás - az egészségügyi ellátást nyújtó (és az egyén által elfogadott) ajánlásaival való összhangja.” A gyógyszeres terápiával való beteg-együttműködésre a legszélesebb körben használt kifejezés a compliance, amelyen azt értjük, hogy milyen minőségben hajtja végre a beteg a felírt gyógyszeres terápiát. (Mennyit vesz be a felírt szerből? Milyen gyakorisággal? Milyen időközönként?) Fontos egy másik fogalom is, a perzisztencia (persistence) fogalma, amely a terápia melletti kitartásra utal, azaz arra az időtartamra, amíg a beteg valamilyen rendszerességgel szedi gyógyszerét, függetlenül a compliance mértékétől [42].

3.2.5 Hatékonyság-nyereség

A fogalmat a szakirodalom „efficiency gain” néven tárgyalja [43-45]. Hatékonyság nyereség akkor figyelhető meg, amikor pótlólagos források bevonása nélkül nő az össznyereség

(egészség-nyereség), illetve egységnyi pótlólagos forrás befektetése mellett az össznyereség, a produktivitás a korábbiakban megfigyelt mértéket jelentősen meghaladóan nő.

3.2.6 Betegségteher és költség-számítás

A betegségteher vizsgálatok a legelterjedtebben használt egészségügyi közgazdaságtani elemzések, széles körben használatosak, nagyrészt az egészségpolitikai döntések előkészítése során [46]. A betegség-teher, betegség-költség fogalmakat a szakirodalom szinonimaként használja [2, 47].

A költségek a következőképpen csoportosíthatók:

- Direkt egészségügyi költségek: olyan egészségügyi erőforrások, amelyek közvetlenül szükségesek az egészségügyi beavatkozáshoz (laboratórium, eszközök, berendezések, gyógyszerek, fizetések, kórházi ágyak költségei);
- Direkt nem egészségügyi költségek azok a nem egészségügyi erőforrások, amelyek szükségesek az egészségügyi ellátáshoz, illetve a megváltozott egészségi állapot miatt válnak szükségessé; az utazás, az informális ellátást biztosítók ideje és az informális ellátás más költségei, a lakás átalakításának költségei; valamint az
- Indirekt költségek: a betegek munkából való kiesése és a munka-termelékenységben bekövetkezett változás miatt jelentkező költségek [2].

3.2.7 Finanszírozási küszöb

Finanszírozási küszöb a finanszírozó által preferált költség szint (küszöb) amely azt határozza meg, hogy milyen összeget költhető 1 életminőséggel korrigált életév nyereség (QALY) érdekében [48]. A WHO ajánlása szerint a küszöbnek 2-3 GDP/fő összegnél célszerű lennie [49, 50], hazánkban ezt az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve [51] szabályozza.

3.2.8 Egészségügyi közgazdaságtani vizsgálatok

A költség-hatékonysági elemzések közé tartoznak a költség-minimalizálási elemzés, a szűkebb értelemben vett költség-hatékonyság valamint a költség-hasznosság elemzés.

Költség-hatékonysági elemzések speciális formája a költség-minimalizálási elemzés végezhető abban az esetben, ha a vizsgált beavatkozások (prevenció, diagnosztika, terápia) kimenetében nincs az elemzés szempontjából lényeges különbség [46]. Ha például két különböző gyógyszeres terápia alkalmazása azonos eredményre vezet, a „melyiket válasszuk?” kérdésre ilyenkor „A kisebb költséggel járó terápiát” a válasz. Előfordul, hogy a költség-hatékonysági vizsgálatok során derül ki, hogy valójában költség-minimalizálási elemzést végeztünk, vagy éppen fordítva, hiszen az, hogy a két összehasonlítandó egészségügyi szolgáltatás kimenete azonos, csak az elemzés során derül ki. Azokban az esetekben, amikor a kimenetek azonossága (illetve közel azonossága) feltételezhető, a viszonylag gyorsan és egyszerűen kivitelezhető költség-minimalizálási elemzés jól használható.

A költség-hatékonysági elemzések az olyan esetekben alkalmazhatók, amikor a költségek, egy bizonyos jól meghatározható, könnyen mérhető, széles körben használható kimenettel vethetők össze, mint amilyen például az életévnyereség, egy szélütés esemény elkerülése. Költség-hatékonysági elemzés minden olyan esetben végezhető, amikor az összehasonlítani kívánt beavatkozásoknak azonos, jól mérhető kimenete van (illetve van legalább egy fontos azonos kimenete). Vizsgált kimenet (és annak mértékegysége) a vizsgálat szempontjából fontos bármely mérhető paraméter lehet például testsúly kg (növekedés vagy éppen csökkenés), tünetmentesen töltött hónapok vagy életévek száma egy bizonyos betegségben, kórházi felvételek csökkenése, vagy éppen költség-csökkenés. Amennyiben az adott területen csupán egy beavatkozás használatos, akkor a nulla beavatkozás az összehasonlítási alap. A költség-hatékonysági vizsgálat segítségével nemcsak az egy egységnyi eredmény eléréséhez szükséges költségek (költség/megnyert életévek száma), hanem az egységnyi költség felhasználásával elérhető eredmény (életévnyereség) is kalkulálható (megnyert életévek száma/költség). Ez abban az esetben különösen jól használható, amikor egy adott költségvetés áll rendelkezésünkre és a különböző programokkal elérhető nyereség (pl. életévnyereség) nem különbözik nagyságrendekkel, ezért finomabb elemzés szükséges.

A költség-hasznosság elemzés a költség-hatékonysági elemzés speciális formája. Ebben az esetben azonban jól meghatározható, könnyen mérhető, széles körben használható kimenettel nem rendelkezünk, ezért az életminőségben, illetve az életminőségben és az élettartamban együttesen bekövetkezett változás az azonos kimenet egység (QALY, DALY), amelyhez a költségeket viszonyítjuk. Ezen a módon hasonlíthatók össze nagyon különböző terápiák, beavatkozások eredményei. Például, így hasonlítható össze a vakcinációs program eredménye a biológiai terápiák eredményeivel, a szervátültetések eredményei a szélütés megelőzésével és terápiájával, azaz bármely terápia, beavatkozás, szűrés eredménye és költsége, azaz költség-hatékonysága, amelyet jelen esetben költség-hasznosságnak nevezünk, összevethető bármely más beavatkozás költség-hatékonyságával annak érdekében, hogy megfelelő döntések születhessenek. Az egységnyi kimenetre eső költség nagysága határozza meg azt, hogy melyik lehetőséget célszerű választanunk a lehetséges kettő vagy több közül és döntésünk a kimenet egységére eső pénzösszeg nagyságától függ [46, 47, 52].

3.2.9 Költségvetési hatáselemzés

A költségvetési hatáselemzés (Budget Impact Analysis – BIA) egy új egészségügyi technológia adott egészségügyi rendszerben történő befogadásának pénzügyi vonzatait elemzi, illetve a már használatban levő technológiákat vizsgálja [53]. A módszer legfőképpen egy adott betegség gyógyszeres vagy egyéb terápiájában bekövetkezett változás egészségügyi kiadásokra gyakorolt hatásának vizsgálatára alkalmas.

3.2.10 Áthelyezhetőség

Az egészségügyi közgazdaságtani vizsgálatok eredményei kétféle módon használhatók fel: a) az eredmények, konklúziók közvetlenül általánosíthatóak, felhasználhatóak; és b) a vizsgálatokból származó adatok és eredmények adaptálás után használhatóak fel. Az első felhasználási mód az általánosíthatóság (generalizability) a másik pedig az áthelyezhetőség

(transferability). A glosszáriumok általában nem tesznek különbséget a két felhasználási mód között és ezeket az általánosabb külső validitás fogalomként tárgyalják [54].

3.2.11 A „második legjobb” teória

A közgazdaságtani szakirodalomban tárgyalt „második legjobb” (second best) teória azzal a kérdéssel foglalkozik, hogy mi a következménye annak, ha a sikeres működéshez szükséges optimális feltételek közül egy vagy több nem teljesül egy modellben. Ha egy optimális feltétel nem teljesül, akkor lehetséges, hogy a következő legjobb megoldás maga után vonja olyan más változók módosulását, amelyek távol állnak az eredetileg optimálisnak gondolt változótól [55].

3.2.12 Markov Modell

A Markov-modell az egészség-gazdaságtanban egyik leggyakrabban alkalmazott modellezési technika, amely alkalmas a betegségek, főképpen a krónikus betegségek lefolyásának modellezésére. Az egészségpolitikai döntés-előkészítés szempontjából a legfőbb erénye, hogy egyszerre képes kezelni a költségeket és hasznokat, így jól alkalmazható különböző gyógymódok, gyógyszerek költség-hatékonyságának elemzésére. A modellel különböző betegségek lefolyását szimulálhatjuk, amelynek lényege, hogy meghatározzuk azokat a legfontosabb betegségstádiumokat, melyek között a betegek meghatározott időközönként meghatározott irányokban mozoghatnak, mígnem eljutnak egy végső, abszorpciós pontba, ahonnan nincs kifelé irányuló mozgás. Az egyes állapotokhoz egészségnyereséget illetve költségeket hozzárendelve megbecsülhetjük a vizsgált betegség hosszú távú költségvonzatait és betegségterheit [56, 57].

3.3 Az Értekezésben szereplő betegségek rövid leírása

3.3.1 Rheumatoid arthritis

A rheumatoid arthritis (RA) egy krónikus, gyulladásos betegség, melyet az ízületek károsodása és szisztémás tünetek jellemeznek. A betegség beavatkozás nélkül rokkantsághoz vezet és társadalmi-gazdasági következményei is jelentősek. Az RA gyakoribb a nők körében, mint a férfiaknál. A betegség jelentős fájdalommal, az érintett ízületek nyomásérzékenységgel, duzzanatával jár, a betegek gyakran az ízületek károsodásáról és általános fáradékonyságról számolnak be. A munka- és teljesítőképesség csökkenése (a fizetett munkakörben és a mindennapi tevékenységek során egyaránt) az egyik legjelentősebb probléma RA-ban [58-61].

Az American College of Rheumatology (ACR) kifejlesztett egy kombinált betegség-aktivitási mércét (un. core set) klinikai vizsgálatokban történő alkalmazásra RA-ban. A mérce figyelembe veszi a nyomásérzékeny és a duzzadt ízületek számát meghatározott ízületekben, a beteg véleményét a fájdalomról vizuális analóg skálán (VAS) a beteg és az orvos véleményét a betegség aktivitásáról (VAS), a beteg véleményét a funkcionális állapotáról (HAQ) és egy akut gyulladásos laborparamétert (vörösvértest süllyedés -ESR vagy C-reaktív protein - CRP). Az ACR20, ACR50, illetve ACR70 javulási kritérium ezen paraméterek 20%, 50%, illetve 70%-os relatív javulását fejezik ki a kiindulási állapothoz képest (pl. ACR20: legalább 20%-os javulás a nyomásérzékeny és a duzzadt ízületek számában, valamint a további 5 paraméter közül legalább 3-nál). A klinikai vizsgálatokban megadják, hogy a betegek hány százaléka érte el az ACR 20, 50, illetve 70 javulást. A betegség-aktivitási index (Disease Activity Score, DAS) összetevői: a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma (meghatározott ízületeken értékelve), egy akut gyulladásos paraméter (ESR vagy CRP) és az általános egészségi állapot (vizuális analóg skálán, VAS) súlyozott indexe. A magasabb érték rosszabb állapotra utal. Többféle verziója ismert (DAS28, DAS44, DAS66/68 a bevont ízületek száma szerint, illetve ESR helyett CRP értékelése). A DAS pontszám alkalmazásának nagy előnye, hogy nemcsak a változás nagyságát méri, hanem a betegség aktivitásának a mértékét is megadja (magas aktivitású a betegség, ha $DAS_{28} \geq 5,1$). A DAS változás nagysága és az elért DAS állapot szerint a betegek besorolhatóak a vizsgált kezelésre jól reagálók, közepesen reagálók és nem reagálók csoportjába. Ezeket nevezzük EULAR kritériumoknak [62]. A másik fontos önkitöltős

kérdőív a Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI, szokásosan HAQ), amely egy validált mérce RA-ban a funkcionális állapot mérésére. A HAQ kulcsszerepet játszik az RA követésében, 20 kérdésből áll, a mindennapi tevékenységek 8 területét vizsgálja. A beteg egy 4 fokozatú skálán jelöli meg az adott tevékenység elvégzésének nehezítettségi fokát (0-3 érték) [63-65]. A 30 kérdésből álló, szintén önkitöltős kérdőív, a Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire (RAQoL) kitöltése során a betegek igen/nem válaszok megjelölésével számolnak be a betegség okozta életminőség változásokról [66].

3.3.2 Arthritis psoriatica

Az arthritis psoriatica (pikkelysömörös ízületi gyulladás - AP) a spondyloarthropathiak (SpA) körébe tartozó kórkép, melyet ízületi gyulladás, enthesitis (íntapadási helyek gyulladása), dactylitis (ujjak diffúz gyulladása, "kolbászujj") és spondylitis (a gerinc gyulladása), valamint gyakran a bőr és a körmök pikkelysömörös eltérése jellemez, súlyos, progresszív kórkép. Az ízületi gyulladás előre haladásával rosszabbodnak a funkcionális képességek, jelentős a kardiovaszkuláris rizikó, gyakori a magas vérnyomás, a metabolikus szindróma, a hangulati élet zavara és a betegség jelentősen rontja az életminőséget is. Az AP jelentősen ronthatja a teljesítőképességet a munkában és a mindennapi tevékenységek során. A pikkelysömör és az AP fokozott kardiovaszkuláris halálozási rizikóval jár.

A Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) az AP axialis (gerinc) érintettségének mérésére is elfogadott önkitöltős kérdőív, mely vizuális analóg skálán (VAS) megválaszolandó kérdések mellett a reggeli ízületi merevség idejét is értékeli, átlagolás adja az index értékét. A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium (RFSzK) módszertani levelében a biológiai terápia indikációjához és a terápia eredményességének mérésére kívánt módszer (aktív a betegség, ha BASDAI \geq 4). Az AP-val összefüggő életminőség mérésére a Psoriatic Arthritis Quality of Life (PSAQoL) betegség-specifikus kérdőívet fejlesztették ki, magyar validált verziója is rendelkezésre áll. A PSAQoL kérdőív 20 állítást tartalmaz, amelyre igen-nem válasz adható. A végső eredményt az igen válaszok száma adja meg, amely 0–20 közötti érték lehet. Minél magasabb az igen válaszok száma, annál rosszabb a betegek életminősége [67].

3.3.3 Spondylitis ankylopoetica

A spondylitis ankylopoetica (SPA) általában korai életkorban kezdődő, krónikus, gyulladásos, mozgáskorlátozottságot okozó betegség [68]. A kórképet sacroileitis és spondylitis okozta hátfájdalom, valamint a gerinc ankylosisához vezető csőrképződés jellemzi, de előfordulhatnak perifériás ízületi, szem-, zsigeri vagy aortát érintő tünetek is. A betegek túlnyomórésztben axiális vagy túlnyomórésztben perifériás klinikai tüneteik alapján osztályozhatóak. Az SPA leggyakoribb extraarticularis manifesztációi az uveitis, a gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD), a szív-, tüdő-, bőr-, csont- és veseérintettség. A betegség vezető tünete a hátfájdalom, amely típusosan gyulladásos hátfájásként jelentkezik, melyre a reggeli ízületi rigiditás és a mozgásra bekövetkező javulás jellemző. Az SPA az esetek több mint 90%-ában sacroileitisszel kezdődik. A betegség lefolyása során később az egész gerincre kiterjedő spondylitis és spondylodiscitis, valamint a kisebb csigolyák közti ízületek érintettsége is kialakul, azonban nem minden betegnél történik csontcsőrök kialakulása. A csőrképződés aránya, még hosszabb betegség-fennállás esetén is, csak a betegek mintegy 50%-ban jelentkezik, és ezek közül is csak egy kis hányaduknál figyelhető meg az ankylosis típusos klinikai képe, amelyről az SPA nevét kapta.

3.3.4 Systemás sclerosis

A systemás sclerosis (SSc) a bőr és bizonyos belső szervek (a tüdő, a szív, a gastrointestinalis traktus és a vese) fibrosisával és késői atrophijával, valamint generalizált obliteratív vasculopathiával jellemezhető megbetegedés. Jellemzően a nők megbetegedése, általában a 40-es évevekben kezdődik. Két formája, a diffúz cutan systemás sclerosis (dcSSc) és a limitált cutan systemás sclerosis (lcSSc) a klinikai tüneteket és a prognózist tekintve alapvetően eltér egymástól. A dcSSc alcsoportban a végtagok bőre és a törzs bőre is érintett, míg lcSSc-ben csak

az arc bőre és a végtagok bőre distalisan. A dcSSc súlyos belső szervi elváltozásokkal járó, rossz prognózisú forma. Az lcSSc-s betegek kórjólata kedvező [60, 69, 70].

3.3.5 Psoriasis

A psoriasis egy krónikus, gyulladásos betegség [71, 72], ami a populáció megközelítőleg 2%-át érinti. A psoriasisos betegek megközelítőleg 80%-a enyhe vagy közepes, míg 20%-a közepes vagy súlyos betegségben szenved. A betegség súlyosságát nem kizárólag a testfelszínen való kiterjedés nagysága határozza meg, hanem a kezek, lábak, arc, nemi szervek érintettsége, ami bár a testfelszín kis részét érinti, a mindennapi életre jelentős hatással bírhat. A betegség nemi szerveken való megjelenése a betegek 29-40%-át érinti, míg a körömérntettség körülbelül 50%-ra tehető. A köröm psoriasis sok betegnél kellemetlen érzéssel párosul, valamint jelentős funkcionális károsodáshoz és pszichés igénybevételhez vezethet, mind a munkahelyi és társadalmi életre kihathat. A psoriasis terápiájában korszerű szisztémás kezelések állnak rendelkezésre [73, 74]. A Psoriatic Area and Severity Index (PASI) a bőrtünetek értékelésére alkalmas, figyelembe veszi a tünetek kiterjedtségét és súlyosságát is. A PASI a psoriasis bőrtünetek súlyosságát és az érintett testfelszín nagyságát mérő súlyozott index-szám. A testfelszínt négy részre osztva (fej, törzs, alsó végtagok, felső végtagok) az egyes régiókban a psoriasis által érintett területek nagyságát egy 0-6-ig terjedő skálán méri. A psoriasisos plakkok vörösségét, vastagságát és pikkelyességét 0-4-ig terjedő skálával értékeli egyenként és régióként, majd ezeknek az összege adja a tünetek súlyosságát az egyes régiókban. Az egyes régiókhoz különböző súlyszámok tartoznak. A súlyosságot és a terület nagyságát mérő számokat összeszorozva az egyes súlyszámokkal megkapjuk az egyes régiók érintettségét leíró számokat, amelyek összege adja a teljes testre vonatkozó értéket, a PASI-pontszámot. A PASI értéke 0-72 pont között változhat [75]. A DLQI (Dermatology Life Quality Index) 10 kérdésből álló, bőrtünetekre specifikus kérdőív, amelyet a bőrbetegségeknek az életminőségre gyakorolt hatásának a mérésére terveztek. A kérdőív a beteg kitöltés előtti 7 napját méri fel. A kérdésekre 0-3-ig terjedő skálán lehet válaszolni, a végső pontszám (0-30) a kérdésekre adott válaszok összege, az alacsonyabb pontszámok jelentik a jobb életminőséget.

4 CÉLKITŰZÉSEK

4.1 A klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése

4.1.1 Biológiai terápiák metaanalízise rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica megbetegedések esetén

Kutatásunk célja biológiai gyógyszeres terápiák klinikai hatásosságának és biztonságosságának elemzése RCT vizsgálatok alapján gyulladásos reumatológiai betegségekben.

A részletes célkitűzések a következők:

a) Rheumatoid arthritis (RA): a rituximab (RTX) és az RTX RA-ban történő regisztrációja előtt RA-ban már korábban regisztrált biológiai gyógyszerek (az un. TNF-alfa gátlók) csoportjába tartozó adalimumab, etanercept és infliximab szerek klinikai hatásosságának összehasonlítása, RCT vizsgálatok alapján;

b) Arthritis psoriatica (AP): az elemzés idején rendelkezésre álló TNF-alfa gátlók (adalimumab, etanercept, infliximab) klinikai hatásosságának összehasonlítása RCT vizsgálatok elemzésével;

c) Rheumatoid arthritis (RA) és spondylitis ankylopoetica (SPA): az elsőként regisztrált biohasznó TNF-alfa gátló gyógyszer (infliximab-biohasznó) és a rendelkezésre álló biológiai terápiák klinikai hatásosságának és biztonságosságának az összehasonlítása. RA-ban az abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, (originátor) infliximab, rituximab és tocilizumab, míg SPA-ban adalimumab, etanercept, golimumab és infliximab szerekkel kapcsolatos RCT vizsgálatokat hasonlítottuk össze.

4.2 Életminőség és betegségteher felmérések immunológiai háttérű gyulladásos megbetegedésekben

Kutatásunkat három immunológiai háttérű, krónikus, progresszív gyulladásos reumatológiai betegség, nevezetesen RA, AP, SSc valamint egy ugyancsak immunológiai háttérű, gyulladásos bőrgyógyászati betegség, a pikkelysömör (psoriasis) területén végeztük.

Általános célkitűzéseink mind a négy betegségben arra irányultak, hogy:

- olyan adatokat gyűjtsünk, amelyek megmutatják, hogy a hazai betegpopuláció mennyire hasonló az RCT vizsgálatokba bevont betegekhez: a betegek általános egészségi állapotának, betegséggel összefüggő életminőségének, a betegség-aktivitásnak, funkcionális állapotnak, a terápiának és gondozás jellemzőinek vizsgálata;
- eredményeink alapján a hazai betegek jellemzői és a terápiája összehasonlíthatóvá váljanak a nemzetközi szakirodalomban közölt adatokkal: a betegség-progresszió elemzése és hatásának vizsgálata az egészségi állapotra és a betegséggel összefüggő életminőségre;
- megállapítható legyen, hogy a nemzetközi szakirodalomban közölt eredmények közül melyek alkalmazhatók hazánkban, azaz milyen eredmények helyezhetők át, és melyek azok az eredmények, amelyek nem helyezhetők át és helyben kell gyűjteni;
- a gyűjtött adatok alapján modellezni lehessen a betegség jövőbeni alakulását, költségeit, betegségterhét, a betegek életminőségét; és
- álljanak rendelkezésre adatok az egészségügyi közgazdaságtani vizsgálatokhoz: az egészségügyi szolgáltatások igénybevételének, a betegségekkel összefüggő költségeknek és betegségtehernek a vizsgálata.

Ezen felül voltak célok, amelyek egy-egy kutatás esetén kerültek kitűzésre, ezek a célok a következők:

4.2.1 Rheumatoid arthritis

Az RA területén három különböző kutatást végeztünk:

- Kérdőíves keresztmetszeti felmérés

Célunk, a reumatológiai centrumokban kezelt általános RA populáció (2004) és a biológiai terápiára kerülő betegek (2009-2010) klinikai, életminőség és betegségteher jellemzőinek felmérése.

- A biológiai terápiához való hozzáférés vizsgálata

Célkitűzésünk, a biológiai terápiához való hozzáférés vizsgálata és összehasonlítása más országokkal, különös tekintettel a KKE (Bulgária, Cseh Köztársaság, Lengyelország, Magyarország, Románia) országokra. Az esetleges különbségek okainak feltárása.

- Biológiai terápiák adherenciája

A biológiai szisztémás terápiák adherenciájának vizsgálata, a nemzetközi szakirodalom szisztematikus áttekintése alapján.

4.2.2 Arthritis psoriatica

Az AP esetén az általános és a betegség-specifikus életminőséget (EQ-5D, PsAQoL) és funkcionális állapotot (HAQ) leíró mércék kapcsolatának vizsgálata. Annak elemzése, hogy az RA-ban alkalmazott betegség-aktivitás (DAS28) és funkcionális állapot (HAQ) mércék és eredmények hogyan alkalmazhatók az AP területén.

4.2.3 Systemás sclerosis

Az SSc megbetegedés felmérése során a diffúz cutan (dcSSc) és a limitált cutan (lcSSc) alcsoportokba sorolható betegek betegségterhének felmérése és a betegségköltségek összehasonlítása az RA-val és AP-vel.

4.2.4 Psoriasis

A psoriasis területén két kutatást végeztünk:

- Magyarországi kérdőíves felmérés

A középsúlyos és súlyos psoriasis esetén a tradicionális szisztémás terápiában (TST) és a biológiai gyógyszeres terápiában (más néven biológiai szisztémás terápiában, BST) részesülő betegek összehasonlítása, a hasznosság-veszteség (életminőség) meghatározó tényezőinek elemzése magyarországi betegek bevonásával. Az egészségi állapottal összefüggő életminőséggel, a terápia eredményével és az élethosszal kapcsolatos szubjektív várakozások vizsgálata. Az AP-val társuló középsúlyos és súlyos psoriasisos betegek életminőségének és betegségköltségeinek vizsgálata.

- Iráni kérdőíves felmérés

Egy iráni bőrgyógyászati centrum psoriasis betegeinek felmérése, a hazai kérdőív rövidített verziójának alkalmazásával.

4.3 Egészségügyi közgazdaságtani elemzések

4.3.1 Költség-hatékonyság és költségvetési hatás vizsgálata

Két különböző kutatás eredményeiről számolunk be:

- A rituximab (RTX) költség-hatékonyságának és költségvetési hatásának elemzése

Célunk az RTX költség-hatékonyságának és költségvetési hatásának az elemzése RA-ban, hazai kutatásokból származó adatok alapján és szisztematikus folyóiratkeresés segítségével.

Elemzésünk célja, hogy összehasonlítsuk a különböző kezelési stratégiák eredményességét és költségeit a TNF-alfa gátló kezelésre nem reagáló RA betegeknél és vizsgáljuk a költség-hatékonyságot hazai adatok alapján.

- A költségvetési hatáselemzés nemzetközi szakirodalmának elemzése

Célunk, hogy elemezzük a költségvetési hatáselemzés nemzetközi szakirodalmát szisztematikus folyóiratkeresés segítségével.

4.3.2 Más országban végzett költség-hasznossági elemzések eredményeinek áthelyezhetősége Közép-Kelet-Európába

A KKE országokban az immunológiai hátterű gyulladásos megbetegedések biológiai terápiájával kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre költség-hasznossági eredmények.

Célunk három reumatológiai betegség (az RA, AP, SPA), két bélbetegség (Crohn betegség - CD, colitis ulcerosa - CU) és a psoriasis biológiai terápiája költség-hasznosságának becslése a hat KKE országban, a nemzetközi szakirodalomban rendelkezésre álló költség-hasznossági eredmények áthelyezhetőségének elemzésével. Arra a kérdésre keressük a választ, hogy az ezekben a kórképekben alkalmazható biológiai szerek, költség-hatékonyak-e ebben a hat KKE országban, az érvényben levő finanszírozási irányelvek szerint.

4.4 Egészségügyi technológiaelemzés Közép-Kelet-Európában; egészségpolitika és finanszírozás

Kutatásunk célja a KKE országokban alkalmazott HTA módszertanának összehasonlítása, és összevetése a fejlett országok gyakorlatával. A HTA orvos-szakmai, egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozásra gyakorolt hatásának elemzése a KKE országokban.

5 MÓDSZEREK

Első lépésben folyóirat keresést végeztük, azonosítottuk majd elemeztük a releváns publikációkat. A Medline elektronikus adatbázist, illetve az egészségügyi közgazdaságtani, egészségügyi technológia elemzési közlemények folyóirat keresése során az Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations és a Web of Knowledge and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) adatbázisokat használtuk. Az RCT-k keresését a Cochrane Collaboration randomizált kontrollált vizsgálatok azonosításának szenzitív módszerével végeztük [76]. Az RCT-k összehasonlító elemzésének elkészítéséhez a Review Manager 5 és a WinBugs szoftvereket használtuk. A szerek klinikai hatását és biztonságosságát az EMA által regisztrált dózisokban hasonlítottuk össze. A szisztematikus folyóirat keresés kritériumait és a részletes módszertant korábbi publikációinkban közöltük.

5.1 A klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése

A rendelkezésre álló RCT-k alapján a vizsgált gyógyszerek klinikai hatásosságát és biztonságosságát placebohoz illetve komparátorokhoz viszonyítva, direkt (azonos vizsgálati karokat tartalmazó RCT-eket hasonlítottuk össze, az egyes vizsgálatokhoz a betegszámtól függő súly került hozzárendelésre) és indirekt metaanalízist (közös komparátorokon keresztül hasonlítottuk össze az eltérő vizsgálatokat) végeztünk. Az indirekt meta-analíziseket frekventista vagy Bayesi technikával végeztük [9, 77].

A biológiai terápiák RCT vizsgálatait hasonlítottuk össze metaanalízissel betegségenként, az RA, az AP és a SPA megbetegedések esetén:

- a) Az RTX és a TNF-alfa gátlók klinikai hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása RA-ban: a szisztematikus folyóirat keresést 2006. június 20-án zártuk, ezt követően indirekt metaanalízist [78] végeztünk a rituximab és a TNF-alfa gátlók (adalimumab, etanercept, infliximab) klinikai hatásosságának összehasonlítása céljából RA-ban ACR20 végpontban az RCT-k 24. hetében [41, 79, 80].

- b) A TNF-alfa gátlók hosszú távú (6 hónap) klinikai hatásosságának összehasonlítása ACR50 végpontban, az AP terápiájában: a szisztematikus folyóirat keresést 2007. december 4-én zártuk. Ezt követően a szisztematikus folyóirat keresést és metaanalízist megismételtük 2012-ben (keresés zárása: 2012. április 15.), amely esetén az RCT-k 12-16. hetében végeztük el az eredmények összehasonlítását, az ACR20, ACR50, ACR70, PsARC hatásossági valamint a „visszavonás bármely okból”, a „visszavonás nemkívánatos és súlyos nemkívánatos mellékhatások” miatt biztonságossági végpontokban, Bayesi kevert összehasonlítás segítségével. [81, 82].
- c) A biológiai és biohasznó terápiák klinikai hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása RA, valamint SPA esetén: mindkét betegség esetén a MEDLINE keresést 2013. augusztus 20.-án zártuk. Az összehasonlítás során vizsgált klinikai hatásossági kimenet RA esetén az ACR20 és az ACR50 volt a klinikai vizsgálat 24. hetében, abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, infliximab-biohasznó, rituximab és tocilizumab szerekre. Az SPA esetén az elemzés kiterjedt az adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab és az infliximab-biohasznó RCT-kre és az ASAS20 végpontban történt az összehasonlítás a klinikai vizsgálat 12. és 24. hetében történt. Elemeztük a súlyos nemkívánatos eseményeket is. Mindkét esetben indirekt metaanalízist végeztünk Bayesi kevert összehasonlítás segítségével. [83, 84].

5.2 Életminőség és betegségteher felmérések; keresztmetszeti vizsgálatok

Beavatkozással nem járó, keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatokat végeztünk, amelyekbe fekvőbeteg háttérrel rendelkező szakrendeléseken megjelent betegek kerültek bevonásra. A betegség-súlyosság, funkcionális állapot, betegség-progresszió és az általános és betegség-specifikus életminőség mérése céljából, a kérdőívek validált magyar nyelvű verzióit használtuk. A betegek demográfiai- és betegség-jellemzőit, általános egészségi állapotát, terápiáját (és a terápia monitorizálását), és az egészségügyi szolgáltatások igénybevételét (háziorvosi és szakorvosi vizitek, kórházi felvételek, diagnosztika), a megbetegedés betegségterhét, a betegek foglalkoztatási viszonyait saját fejlesztésű kérdőív használatával nyert adatok alapján elemeztük. A betegségteher vizsgálata során a direkt egészségügyi, a direkt nem egészségügyi

és az indirekt költségeket vizsgáltuk. A költségszámítást társadalmi perspektívából végeztük. A kutatásaink során alkalmazott módszerek közül a legfontosabbak az általános életminőség és a betegség-specifikus életminőség mércék, a betegség-súlyosságot és -aktivitás indexek, valamint a betegségteher vizsgálatok.

5.2.1 Immunológiai háttérű gyulladásos betegségek

Az immunológiai gyulladásos megbetegedések közül az RA, AP, SSc és psoriasis betegek bevonásával végeztünk vizsgálatokat.

5.2.1.1 Rheumatoid arthritis vizsgálatok

Az RA területén három különböző vizsgálatot végeztünk:

- Kérdőíves keresztmetszeti felmérések

Két kérdőíves vizsgálatot végeztünk. Először, a centrumokban gondozott általános RA populáció vizsgálata céljából, 2004-ben egymást követően megjelenő felnőtt (≥ 18 éves) RA betegeket válogattunk be hat reumatológiai centrumban. Második felmérésünket 2009-2010-ben végeztük, tíz reumatológiai centrum részvételével. A vizsgálatba egymást követően megjelenő, olyan felnőtt (≥ 18 éves), RA diagnózisú biológiai naiv beteget válogattunk be, akik a kérdőíves vizsgálatot követően biológiai terápiára kerültek. A betegség-aktivitás mérésére a DAS28-t, az ízületi funkcionális állapotot a HAQ-DI (továbbiakban HAQ), az általános egészségi állapotot az EQ-5D és a betegséggel összefüggő életminőséget a RAQoL (2004-es vizsgálat) önkitöltős kérdőívekkel vizsgáltuk és elemeztük a mércék, valamint a mércék és a költségek közötti kapcsolatot.

(ETT-TUKEB: ad.499/PI/2008; ad.84-205/2008-1018EKU)

- A biológiai terápiára kerülés esélyének vizsgálata

A szakirodalom és szakértői panel segítségével áttekintettük és összehasonlítottuk a biológiai terápiára kerülés esélyét a KKE országokban és elemeztük az eltérések lehetséges okait.

- A biológiai terápiák adherenciájának a vizsgálata

A szakirodalom szisztematikus áttekintése és elemzése segítségével vizsgáltuk a biológiai terápiák adherenciáját. A szisztematikus keresést 1997. január és 2010. február közötti publikációkra végeztük a MEDLINE, Excerpta Medica Database (EMBASE), a Cochrane library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, (DARE), National Health Service Economic Evaluation, Database (NHS EED) és Health Technology Assessments (HTA) adatbázisokban.

5.2.1.2 Arthritis psoriatica felmérés

Felmérésünk során, 2007-2008-ban egymást követően megjelenő felnőtt (≥ 18 éves) AP betegek beválogatásával nyolc hazai reumatológiai centrumban, kérdőíves vizsgálatot végeztünk. Vizualis Analóg Skála (VAS) alkalmazásával mértük az orvos véleményét az AP betegség-aktivitásáról, a beteg véleményét az ízületi fájdalomról, és a beteg véleményét a betegségről. Az életminőség mérésére az EQ-5D és a PsAQoL kérdőíveket használtuk, a betegek funkcionális állapotát HAQ, a bőrtünetek súlyosságát PASI segítségével mértük. Elemeztük a mércék közötti, valamint a mércék és a költségek közötti kapcsolatot, és az AP költséget, betegségterhét. (ETT-TUKEB: 22-75/2007-1018EKU)

5.2.1.3 Systemás sclerosis vizsgálat

Az egymást követő felnőtt (≥ 18 éves) SSc betegekre (dcSSc és lcSSc alcsoportok) kiterjedő kérdőíves felmérést és betegdokumentáció elemzést végeztünk egy centrumban, amely során vizsgáltuk a megbetegedés egészségi állapotra, életminőségre és költségekre gyakorolt hatását. A kérdőíves vizsgálat az előzőekben ismertetett RA és AP kutatáshoz hasonlóan folyt, amelyet a betegségre jellemző tényezők felmérése egészített ki. A betegek funkcionális állapotának a felmérésére az ún. SHAQ indexet, a betegség súlyosságának mérésére a Disease Severity Scale (DSS)-t használtuk. Az SSc megbetegedés betegségterhét összehasonlítottuk az RA és AP betegséggel.

5.2.1.4 Psoriasis felmérés

- Magyarországi felmérés

Felmérésünk során, 2012-2013-ban két egyetemi bőrgyógyászati klinika járóbeteg szakrendelésén psoriasis betegek bevonásával kérdőíves vizsgálatot végeztünk. Olyan betegeket válogattunk be, akinél a Psoriasis Area and Severity Index (PASI)>10 és a Dermatology Life Quality Index (DLQI)>10, vagy tradicionális szisztémás terápiában (TST) vagy biológiai szisztémás terápiában (BST) részesültek. Az egészségi állapottal összefüggő életminőség mérésére az EQ-5D kérdőívet használtuk. Elemeztük az EQ-5D, DLQI és a PASI mércék közötti összefüggéseket és megkíséreltük azonosítani a legfontosabb magyarázó változókat. Saját fejlesztésű kérdőívvel gyűjtöttünk adatokat a betegek egészséggel összefüggő életminőségével és várható élettartamával kapcsolatos várakozásairól, és vizsgáltuk a főbb meghatározó tényezőket. Külön alcsoportként elemeztük az AP-val társuló közép- és súlyos psoriasis betegek csoportját. (ETT-TUKEB 35183/2012-EKU)

- Iráni felmérés

A Magyarországon használt kérdőívvel csaknem megegyező kérdőívvel 2013-ban egy iráni (Shiraz) bőrgyógyászati klinika betegeinek bevonásával kérdőíves vizsgálatot végeztünk. Az Iránban alkalmazott kérdőívből a biológiai terápiákra vonatkozó kérdéseket hagytuk ki, mivel ez a terápia nem állt rendelkezésre a betegek részére.

5.3 Egészségügyi közgazdaságtani elemzések

5.3.1 Költség-hatékonyság és költségvetési hatás vizsgálata

Ezen a területen két különböző kutatás eredményeiről számolunk be:

- A rituximab (RTX) költség-hatékonyságának és költségvetési hatásának elemzése

Az RTX költség-hatékonyságát és költségvetési hatását elemeztük RA terápiája esetén. Az elemzéseket magyarországi adatokkal végeztük, amelyeket korábbi keresztmetszeti vizsgálataink során nyertünk.

- A költségvetési hatáselemzés nemzetközi szakirodalmának elemzése.

A költségvetési hatáselemzés területén szisztematikus folyóirat keresést és elemzést végeztünk, amely során a 2000. január és 2008. november között a PubMed adatbázisban található tanulmányokat tekintettük át.

5.3.2 A szakirodalomban közölt költség-hasznossági elemzések eredményeinek áthelyezése Közép-Kelet-Európába; immunológiai háttérű gyulladásos megbetegedések biológiai terápiája

Először azonosítottuk az egyes KKE országokban a biológiai szerek (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) árait. Ezt követően kiválasztottuk a referencia országot és ennek adatai alapján meghatároztuk a KKE országaiban a "költség-hatékony árat". Ezután szisztematikus folyóirat kereséssel azonosítottuk az összes releváns, költség-hasznossági publikációt a hat vizsgált diagnózisban: RA, AP, SPA, CD, CU és a psoriasis. A referencia országot egy saját fejlesztésű kritérium rendszer és a vizsgált hat immunológiai megbetegedés biológiai terápiájával kapcsolatos szisztematikus folyóirat keresés eredménye alapján választottuk ki. Mindezek segítségével becsültük a hat KKE országban a hat vizsgált biológiai terápia feltételezett költség-hasznosságát (költség/QALY érték). Majd ezeket összevetettük az egyes országok finanszírozási irányelveivel, annak érdekében, hogy válaszolni tudjunk arra a kérdésre, hogy az általunk becsült költség-hasznosság alapján ezek a szerek megfelelnek-e a támogatandó szerekre vonatkozó finanszírozási kritériumoknak.

5.4 Egészségügyi technológiaelemzés Közép-Kelet-Európában

A HTA hazai és régióbeli helyzetének, gyakorlatának elemzése során a folyóirat keresés mellett áttekintettük az egyes KKE országokban rendelkezésre álló, nemzetközi adatbázisok által nem referált, általában nem angol nyelvű publikációkat, jogszabályokat, rendeleteket, minisztériumi, finanszírozói és más közleményeket, web oldalakat, adatbázisokat.

6 EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

6.1 Klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése: biológiai terápiák

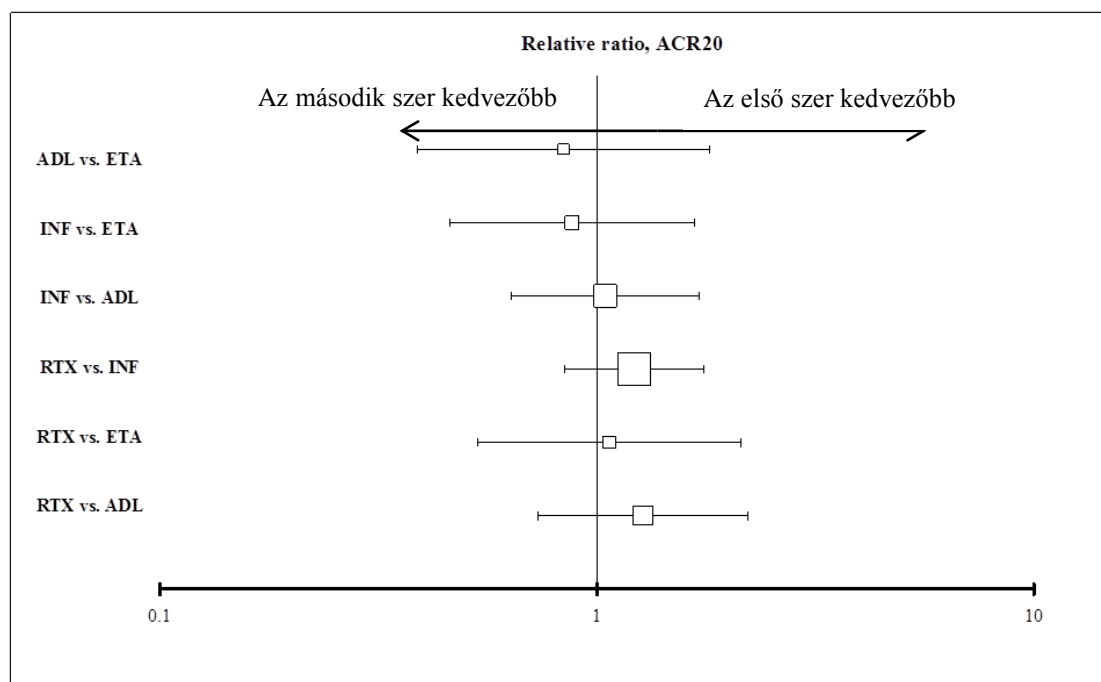
A következőkben ismertetjük a metaanalízisek eredményeit az RA, az AP és az SPA biológiai terápiájának a területén.

6.1.1 A rituximab és a TNF-alfa gátlók klinikai hatásosságának összehasonlítása; rheumatoid arhtritis

Hét, adalimumab, etanercept, infliximab és rituximab RCT-t [85-92] vontunk be a vizsgálatba. A szakirodalomban elsőként mutattuk ki indirekt metaanalízis segítségével (2. ábra), hogy RA terápiájában a rituximab és a TNF-alfa gátlók klinikai hatásossága ACR20 végpontban nem különbözik szignifikánsan [80]. Ezt az eredményt későbbi publikációink is megerősítették [83, 93].

Az ábrán a különböző nagyságú négyzetek a páronkénti összehasonlítás relatív arányait reprezentálják. A négyzetek területe arányos a klinikai vizsgálatban résztvevő betegek számával. Az indirekt összehasonlításban számolt relatív haszon bizonytalansággal terhelt. Ezt a bizonytalanságot az összehasonlításban szereplő két gyógyszer vizsgálataiban rejlő bizonytalanság „összegeként” tekintjük. Vízszintes vonalak jelölik ezt a bizonytalanságot a 95%-os konfidencia intervallumként számszerűsítve. Minél szélesebb ez az intervallum, annál nagyobb a bizonytalanság az eredményben [19]. A relatív arány (Relative ratio) abban az esetben > 1 , ha az összehasonlított biológiai terápiák közül az elsőnek kedvezőbb a klinikai hatásossága. Például, adalimumab-etanercept összehasonlítás aránya < 1 , amely azt reprezentálja, hogy az ACR20 válasz az etanercept esetén kedvezőbb, mint az adalimumab esetén. Abban az esetben, ha a konfidencia intervallumot reprezentáló vízszintes vonal metszi az „y” tengelyt, akkor az azt mutatja, hogy nincs szignifikáns különbség az összehasonlított két terápia között.

2. ábra Adalimumab, etanercept, infliximab és rituximab terápia klinikai hatásossága rheumatoid arthritisben; indirekt összehasonlítás

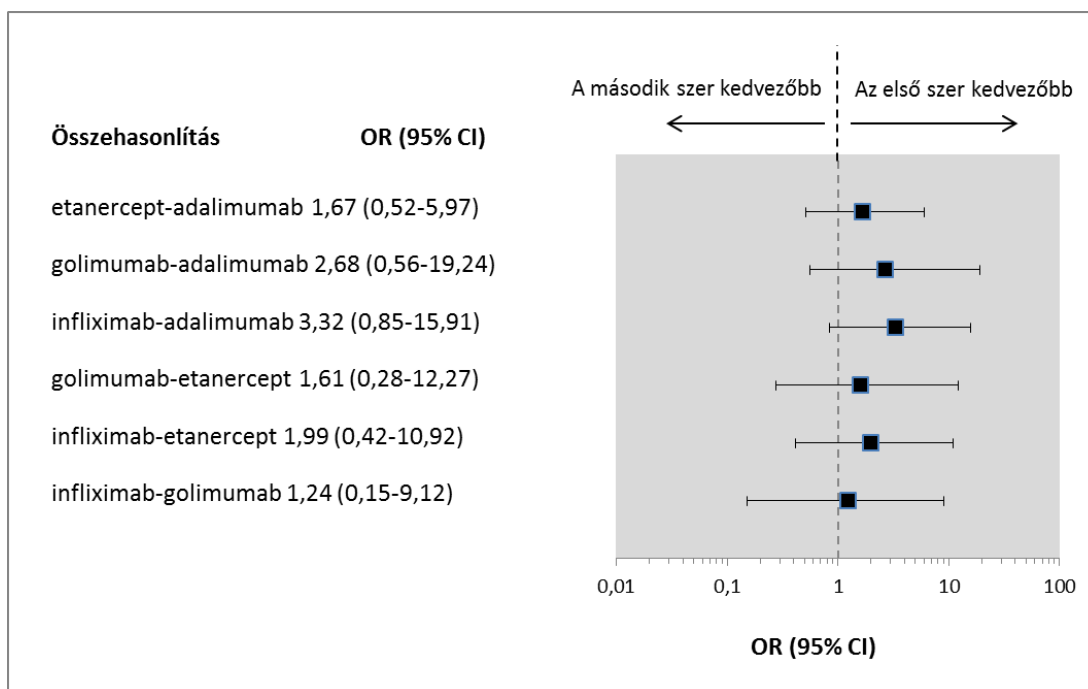


Rövidítések: ADL – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliximab, RTX – rituximab

6.1.2 A TNF-alfa gátlók klinikai hosszú távú (6 hónap) hatásosságának összehasonlítása ACR50 végpontban az arthritis psoriatica terápiájában

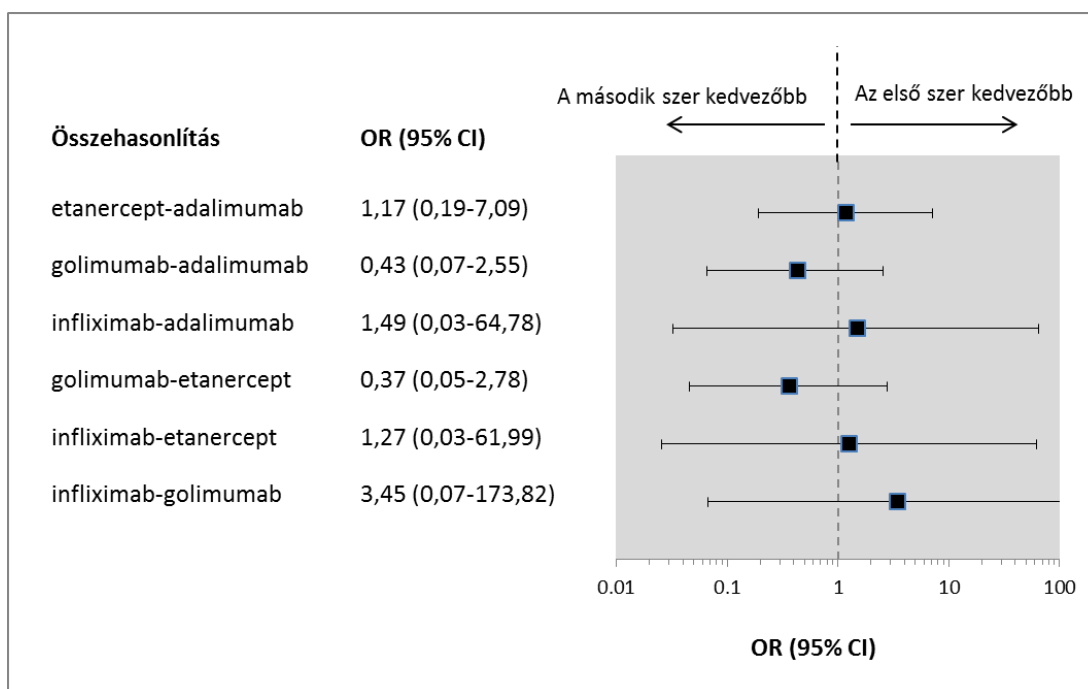
A szisztematikus folyóirat keresés során 6 RCT került azonosításra [94-99] amelyek közül 3 vizsgálat [95, 96, 98] kizárásra került mert a követés rövidebb volt, mint 24 hét, így egy adalimumab [97], egy etanercept [99], és egy infliximab [94] RCT került elemzésre. Eredményeink azt mutatták, hogy a vizsgált szerek klinikai hatásossága között ACR50 végpontban, a 24. héten mérve, nem mutatható ki szignifikáns különbség [81]. Ezt követően 2012-ben a szisztematikus folyóirat keresést megismételtük és indirekt metaanalízis végeztünk. Hét adalimumab, etanercept, golimumab és infliximab RCT-t elemeztünk ACR20, ACR50 és ACR70, valamint mellékhatás végpontokban a vizsgálatok 12.-16. hetében. [94-100]. Elemzésünk azt mutatta, hogy, a vizsgált terápiák klinikai hatásosságában (3. ábra) és a mellékhatások, például a súlyos mellékhatások gyakoriságában (4. ábra) szignifikáns különbség nem mutatható ki [82].

3. ábra Biológiai terápia hatásosságának összehasonlítása arthritidis psoriaticában, ACR50 végpont



Forrás: [82]

4. ábra Biológiai terápia hatásosságának összehasonlítása arthritidis psoriaticában, súlyos mellékhatások

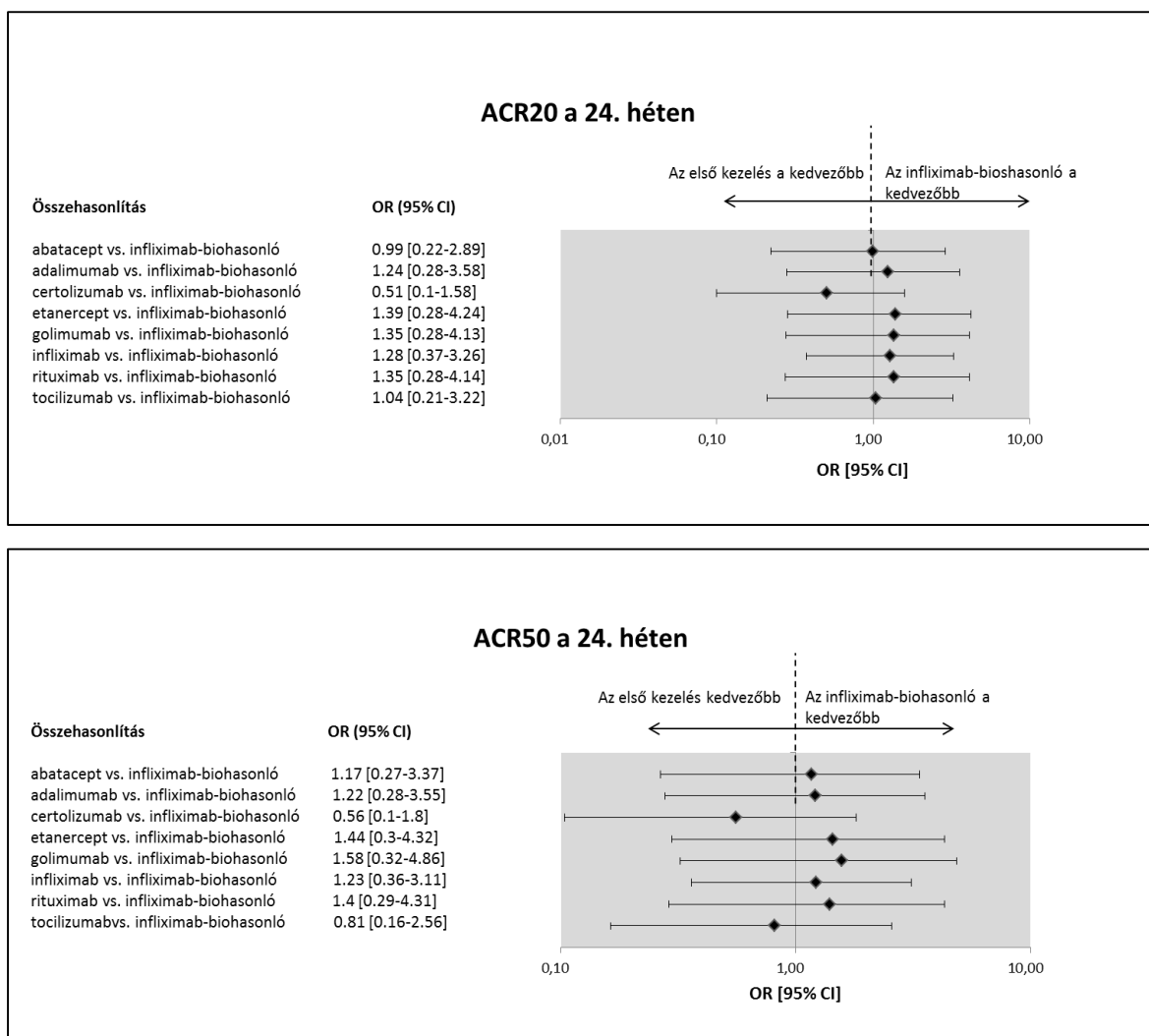


Forrás: [82]

6.1.2.1 Biológiai és biohasznó terápiák klinikai hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica esetén

Elsőként hasonlítottuk össze indirekt meta-analízis segítségével a biológiai és biohasznó (infiximab biohasznó) terápiák klinikai hatásosságát és biztonságosságát RA-ban és SPA-ban (5 ábra).

5. ábra Klinikai hatásosság biológiai szerek rheumatoid arthritisben, ACR20 és ACR50 végpontokban



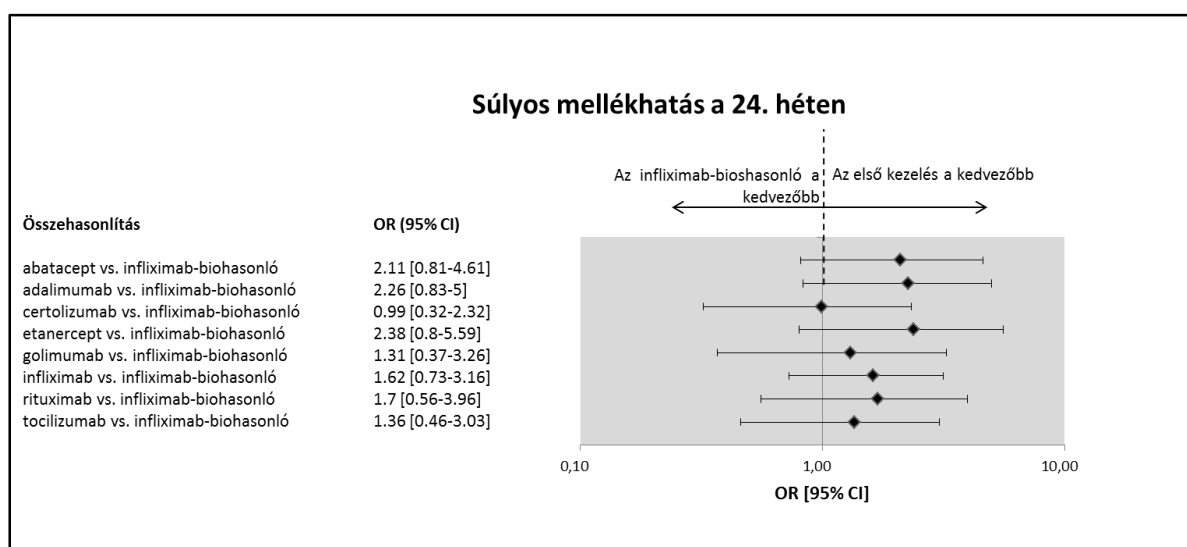
Forrás: [83]

A folyóirat keresés eredményeként 36 RA RCT-t válogattunk be az elemzésbe. Ezek közül 5 abatacept [101-105], 7 adalimumab [85, 87, 106-110], 3 certolizumab pegol [111-113], 4

etanercept [88, 114-116], 4 golimumab [117-120], 3 infliximab [121-123], 4 rituximab [92, 124-126], 3 tocilizumab, 1 adalimumab vs. abatacept [127], 1 infliximab vs. abatacept [128] és 1 infliximab vs. biohasonló infliximab (CT-P13) [129] RCT vizsgálat volt.

SPA-ban a folyóirat keresésből 13 RCT-t válogattunk be. Ennek alapján a következő szereket hasonlítottuk össze: adalimumab [130, 131], etanercept [132-136], golimumab, infliximab [137], és infliximab-biohasonló (CT-P13). A klinikai hatásosság tekintetében nem volt szignifikáns különbség az RA (ACR20, ACR50) (5. ábra) és, SPA (ASAS20 a 12. héten, ASAS20 a 24. héten) megbetegedésekben alkalmazható biológiai szerek és biohasonló TNF-alfa gátló között. Ugyanez mondható el a biztonságosság végpontok, az összes nemkívánatos esemény, súlyos nemkívánatos esemény (6. ábra) és súlyos fertőzés esetén is [83, 84].

6. ábra Biológiai szerek biztonságossága rheumatoid arthritisben



Forrás: [83]

6.1.3 Megbeszélés

A rituximab piacra lépésekor felnőtt súlyos RA indikációban három TNF-alfa gátló szer (adalimumab, etanercept, infliximab) volt társadalombiztosítási finanszírozással elérhető hazánkban. A szer terápiás jelentőségének orvos szakmai és társadalombiztosítási megítélése szempontjából lényeges volt a közölt eredményünk, amely szerint nem mutatható ki szignifikáns különbség a rendelkezésre álló RCT-k alapján a vizsgált szerek klinikai

hatásosságban ACR20 végpontban mérve. Ehhez metaanalízist kellett végezni, tudomásunk szerint korábban ilyen metaanalízist nem közöltek a szakirodalomban.

Az AP terápiájában alkalmazott adalimumab, etanercept és infliximab RCT-k metaanalízise azt mutatta, hogy a szerek klinikai hatásossága között nem mutatható ki szignifikáns különbség. Vizsgálatunk előtt egy metaanalízist találtunk, amelyben a szerzők négy biológiai szer (adalimumab, alefacept, etanercept, infliximab) 18 RCT vizsgálatának bevonásával végeztek metaanalízist. [138]. Az eredmények szerint a TNF-alfa gátló kezelések hatásosság/biztonságosság profilja volt a legkedvezőbb. A szerzők a különböző TNF-alfa gátlókat közvetlenül nem hasonlították össze, csak csoport szintű eredményt közöltek, valamint eltérő volt az alkalmazott hatásosság végpont is (azon betegek száma, akiknél a vizsgálatot hatástalanság miatt abba kellett hagyni). Később 2008-ban (folyóiratkeresés lezárása 2007. május) ismét egy metaanalízist publikáltak, amelyben direkt és indirekt metaanalízist végeztek, többek között ACR50 végpontban. Az eredmények azt mutatták, hogy a vizsgált szerek a vizsgált végpontokban egymástól szignifikánsan nem különböznek [139]. Ezt követően metaanalízist 2012-ben publikálták [140], amely esetén 2010. januárban zárták le a folyóirat keresést. Ebbe 11 RCT került beválogatásra, a szerzők valamelyest eltérő beválogatási kritériumai ellenére (olyan szereket is beválogattak amelyek psoriasisban adhatók AP-ban pedig nem, és a nem biológiai betegségmódosító gyógyszereket is beválogatták) hasonló eredményekre jutottak.

Az első két biohasonló szert RA és SPA indikációban az EMA 2013 regisztrálta és Európában először a KKE országokban kerültek forgalomba és a társadalombiztosítási finanszírozásnak köszönhetően bekerültek be a terápiás lehetőségek közé [141]. (Az infliximab-biohasonló szer az originátor valamennyi, összesen 8 indikációjában regisztrálásra került, de ezekre itt nem térünk ki.) A KKE országokban merültek fel először az orvos szakmai (hatásosság, biztonságosság) és finanszírozói kérdések. A vizsgálatunk időpontjában az EMA regisztráción kívül sem hazai, sem nemzetközi szakmai, illetve finanszírozási irányelvek nem álltak rendelkezésre a bioszimiláris szerre vonatkozóan. Az új biohasonló szerek megjelenése új EMA rendelkezéseket és szakmai gyakorlatot is eredményezett [142]. Az új biohasonló szerekkel kapcsolatos orvos-szakmai és finanszírozási döntések szempontjából is fontos kérdés, hogy a biohasonló szerek és az originális termék illetve a többi, RA, SPA indikációban törzskönyvezett biológiai szer között kimutatható-e szignifikáns különbség a klinikai hatásosság és

biztonságosság tekintetében. Metaanalízisünk eredménye azt mutatja, hogy szignifikáns különbség nem mutatható ezek összehasonlítása során RA és SPA esetén.

A HTA vizsgálatok első lépése a beavatkozás, a gyógyszer, klinikai hatásosságának és biztonságosságának az elemzése és összehasonlítása a releváns komparátorokkal, szisztematikus folyóiratkeresést követő metaanalízis alapján. Metaanalízisből származó eredményeket a nemzetközi szakirodalom jelentős számban közöl. Ezek a metaanalízisek szintetizálják a rendelkezésre álló tudományos eredményeket és felhívják a figyelmet olyan területekre, ahol információhiány van, és további kutatások látszanak célszerűnek.

Ez utóbbira példa a pemphigus betegség, ahol amint azt egy mostanában közölt metaanalízisünk mutatja, az életminőség terén nem áll rendelkezésre RCT és prospektív kohorsz vizsgálatból is mindössze egy publikáció található a szakirodalomban [143]. A rendelkezésre álló szakirodalom azonban arra utal, hogy a megbetegedésnek jelentős negatív hatása van az életminőségre.

Az egyes országokban eltérő terápiás gyakorlat és komparátorok (szakmai és finanszírozási irányelvek), valamint az, hogy az egymás után publikálásra kerülő klinikai vizsgálatok eredményei módosíthatják az adott területről rendelkezésre álló tudást, ezért minden esetben az adott időpontban rendelkezésre álló összes releváns szakirodalom metaanalízise a mérvadó.

6.2 Életminőség és betegségteher felmérések: immunológiai háttérű gyulladásos betegségek

Vizsgálataink fő eredményeit az 1., 2., és a 3. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat Demográfiai adatok: rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemás sclerosis és psoriasis keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatainak eredményei

Vizsgált jellemzők	RA Biológiai terápia nélküli betegek, 2004	RA Biológiai terápiát kezdő betegek, 2009-2010	AP Biológiai terápiás és anélküli vegyes betegcsoport, 2007-2008	SSc Egyetemi centrumban megjelenő betegek, 2007	Psoriasis Egyetemi centrumokban megjelenő betegek, 2012- 2013
Vizsgálóhelyek száma	6	12	8	1	2
Alapadatok					
Betegszám (fő)	255	116	183	80	200
Életkor év, átlag (szórás)	55,5 (12,3)	52,3 (11,7)	50,1 (12,9)	57,4 (9,6)	51,2 (12,9)
Nők aránya, betegszám (%)	218 (85,5)	104 (89,7)	105 (57,4)	72 (90,0)	64 (32)
Egyedül él a háztartásban, betegszám (%)	57 (22,4)	20 (17,2)	37 (20,2)	22 (27,5)	NA
Legmagasabb iskolai végzettség, betegszám (%)					
Általános iskola	92 (36,1)	36 (31,0)	51(28)	44 (55,0)	43 (21,5)
Középiskola/szakiskola	120 (47,1)	56 (48,3)	86 (47)	20 (25,0)	117 (57,5)
Főiskola	25 (9,8)	18 (15,5)	46 (25)	10 (12,5)	20 (10,0)
Egyetem	18 (7,1)	6 (5,2)		6 (7,5)	20 (10,0)
Foglalkoztatottság, betegszám (%)					
Teljes munkaidőben	42 (16,5)	26 (22,4)	62 (34,4)	7 (8,8)	79 (39,5)
Részmunkaidőben	12 (4,7)	5 (4,3)	22 (12,0)	1 (1,3)	20 (10,5)
Rokkantnyugdíjas	94 (36,9)	55 (47,4)	58 (31,7)	39 (48,8)	41 (20,5)**
Tartós betegállomány	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Nyugdíjas	87 (34,1)	21 (18,1)	35 (19,1)	32 (40,0)	38 (19,0)
Diák	3 (1,2)	2 (1,7)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Háztartásbeli	3 (1,2)	3 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (4,0)
Munkánélküli	5 (2,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,5)
Egyéb / nincs adat	6 (2,4)	3 (2,6)	4 (1,6)	0 (0,0)	4 (2,0)
Költségek					
Átlagos teljes költség millió Ft. (szórás)	1,04 (0,84)	NA	1,39 (1,89)	2,41 (1,61)	2,64 (2,42)
Indirekt költség a teljes költség %-ában	54,8%	NA	49,2%	56%	14%

** psoriasis miatt 16 (8,0%)

2. táblázat A betegségek fő klinikai jellemzői: rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemás sclerosis és psoriasis keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatainak eredményei

Betegség	RA	RA	AP	SSc	SSc	SSc	Psoriasis
	Biológiai terápia nélküli betegek, 2004	Biológiai terápiát kezdő betegek, 2009-2010	Biológiai terápiás és anélküli vegyes betegcsoport, 2007-2008	Egyetemi centrumban megjelenő betegek, 2007			Egyetemi centrumokban megjelenő betegek, 2012- 2013
Betegség alcsoport	Összes	Összes	Összes	lcSSc	dcSSc	Összes	Összes
Betegség fennállás hossza, év	9,0 (9,3)	9,3 (8,3)	9,2 (9,2) [psoriasis fennállása: 18,9 (14,3)]	6,2 (7,2)	6,2 (4,8)	6,2 (6,6) [Raynaud tünet: 13,6 (8,2)]	22 (11)
Betegség-aktivitás							
Orvos globális véleménye a betegségről, mm VAS (0-100)*	39,2 (22,9)	68,5 (17,2)	36,9 (24,4)	-	-	-	23,4 (28,2)
Beteg globális véleménye a betegségről, mm VAS (0-100)*	47,0 (22,8)	71,4 (15,4)	52,0 (24,6)	-	-	-	34,8 (33,3)
Beteg véleménye a fájdalom erősségéről, mm VAS (0-100)*	48,7 (24,0)	69,7 (15,7)	47,9 (26,2)	-	-	-	NA
DAS28(We)*	5,1 (1,4)	6,17 (0,89)	4,4 (1,7)	NA	NA	NA	NA
DAS28(CRP)*	-	4,72 (0,83)	-	NA	NA	NA	NA
BASDAI (0-100)*	NA	NA	45,7 (22,5)	NA	NA	NA	NA
PASI index (0-72)**	NA	NA	6,5 (10,1)	NA	NA	NA	8 (10)
Módosított Rodnan Skin Score (0-51)*	NA	NA	NA	2,3 (2,0)	3,3 (3,4)	2,5 (2,4)	NA
EScSG Activity Index (0-10)	NA	NA	NA	2,03 (1,42)	1,78 (1,43)	1,96 (1,42)	NA
DLQI (0-30)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6,3 (7,3)
Funkcionális állapot / betegség-súlyosság							
HAQ (0-3)*	1,38 (0,76)	1,476 (0,653)	1,0 (0,7)	0,8 (0,67)	0,93 (0,70)	0,83 (0,68)	NA
S-HAQ (0-3)*	NA	NA	NA	0,75 (0,56)	0,83 (0,51)	0,77 (0,55)	NA
Raynaud jelenség VAS (0-3)*	NA	NA	NA	1,1 (0,74)	0,94 (0,66)	1,06 (0,72)	NA
Ujjak sebei, fekélyek VAS (0-3)**	NA	NA	NA	0,48 (0,8)	0,42 (0,45)	0,46 (0,73)	NA
Gyomor-, bélrendszeri panaszok VAS (0-3)**	NA	NA	NA	0,35 (0,61)	0,43 (0,63)	0,37 (0,62)	NA
Tüdővel kapcsolatos problémák VAS (0-3)*	NA	NA	NA	0,51 (0,73)	0,76 (0,6)	0,58 (0,7)	NA
Betegség-súlyosság összességében VAS (0-3)*	NA	NA	NA	0,87 (0,74)	0,81 (0,61)	0,86 (0,7)	NA
Disease Severity Scale (0-4)*							NA
- általános egészség	NA	NA	NA	0,38 (0,69)	0,75 (1,02)	0,48 (0,8)	NA
- perifériás vaszkuláris	NA	NA	NA	1,23 (0,56)	1,25 (0,55)	1,24 (0,56)	NA

Betegség	RA	RA	AP	SSc	SSc	SSc	Psoriasis
	Biológiai terápia nélküli betegek, 2004	Biológiai terápiát kezdő betegek, 2009-2010	Biológiai terápiás és anélküli vegyes betegcsoport, 2007-2008	Egyetemi centrumban megjelenő betegek, 2007			Egyetemi centrumokban megjelenő betegek, 2012- 2013
- bőr	NA	NA	NA	0,68 (0,47)	0,75 (0,44)	0,7 (0,46)	NA
- ízület/inak	NA	NA	NA	0,45 (0,89)	0,6 (1,27)	0,49 (0,99)	NA
- izomzat	NA	NA	NA	0,5 (0,68)	0,45 (0,51)	0,49 (0,64)	NA
- gasztrointesztinális traktus	NA	NA	NA	0,28 (0,72)	0,6 (0,75)	0,36 (0,73)	NA
- tüdő	NA	NA	NA	1,47 (0,79)	2,0 (0,92)	1,6 (0,85)	NA
- szív	NA	NA	NA	0,25 (0,63)	0,6 (1,1)	0,34 (0,78)	NA
- vese	NA	NA	NA	0,03 (0,18)	0,05 (0,22)	0,04 (0,19)	NA
Általános egészségi állapot							
EQ-5D index**	0,46 (0,33)	0,348 (0,358)	0,47 (0,35)	0,58 (0,27)	0,58 (0,32)	0,58 (0,29)	0,69 (0,31)
EQ-5D VAS**	51,7 (19,8)	49,2 (21,4)	54,7 (20,0)	57,32 (19,3)	53,05 (16,98)	56,25 (18,73)	64,4 (21,3)
BASDAI (0-100)*	NA	NA	45,7 (22,5)	NA	NA	NA	NA
Betegség-specifikus életminőség							
RAQoL (0-30)*	16,2 (8,1)	-	NA	NA	NA	NA	NA
PsAQoL (0-20)*	NA	NA	7,7 (6,0)	NA	NA	NA	NA

NA= nem alkalmazható; Zárójelben a szórás látható.

*A magasabb érték rosszabb állapotra utal

**A magasabb érték jobb állapotra utal

3. táblázat Főbb egészségügyi szolgáltatások, önellátáshoz segítség igénybevétele: rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemás sclerosis és psoriasis keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatainak eredményei

Vizsgált jellemzők	RA	RA	AP	SSc	Psoriasis
	Biológiai terápia nélküli betegek, 2004	Biológiai terápiát kezdő betegek, 2009- 2010	Biológiai terápiás és anélküli vegyes betegcsoport, 2007-2008	Egyetemi centrumban megjelenő betegek, 2007	Egyetemi centrumokban megjelenő betegek, 2012- 2013
Gyulladáscsökkentő gyógyszerek, betegszám (%)					
Orális NSAID (rendszeres)	69 (27,1 %)	67 (58,3 %)	(36,6)	-	NA
Fenntartó kortikoszteroid	121 (47,1%)	72 (64,3 %)	(10,4)	25 (31)	NA
Betegség-módosító gyógyszerek (DMARD), betegszám (%)					
Nem szed	31 (12,2 %)	0	91 (49,7%)	57 (71,3)	NA
Monoterápia DMARD	189 (74,1 %)	76 (68,5 %)	83 (45,4%)	21 (26,3)	NA
Kombinációs terápia DMARD	36 (14,1%)	35 (31,5%)	9 (4,9%)	2 (2,5)	NA
Biológiai terápia	0	0	11 (6,0%)	-	100 (50)
Orvosi vizitek					
Háziorvosi vizit, betegszám (%)	199 (79,3)	88 (77,2)	103 (56,3)	71 (88,8)	49 (24,5)
Szakorvosi vizit, betegszám (%)	245 (96,5)	114 (99,1)	155 (84,7)	58 (72,5)	159 (79,5)
Éves háziorvosi vizitszám, átlag (szórás)	8,9 (6,1)	6,6 (7,7)	3,7 (5,7)	10,3 (6,0)	0,3 (0,7)
Éves szakorvosi vizitszám, átlag (szórás)	5,8 (5,5)	8,3 (5,3)	6,4 (7,8)	7,1 (7,6)	1,6 (2,7)
Kórházi felvétel és műtétek, betegszám (%)					
Kórházi felvétel	159 (62,6 %)	57 (50,0 %)	77 (42,1%)	78 (97.5)	57 (29)
Csípőprotézis műtét	3 (1,2 %)	0 (0,0 %)	Ortopediai műtét: 5 (2,7%)	Cataracta-, gyomor-műtét: 4 (5,0)	NA
Artroszkópia	2 (0,8 %)	1 (0,9 %)			NA
Kéz- vagy lábműtét	8 (3,1 %)	6 (5,3 %)			NA
Képalkotó eljárások, betegszám (%)					
Összehasonlító kéz- és láb röntgen	188 (74,6 %)	89 (78,1%)	123 (67,2%)	60 (75,0)	NA
CT	14 (5,5 %)	15 (13,4 %)	13 (7,1%)	18 (22,5)	NA
MR	22 (8,6 %)	11 (9,9 %)	10 (5,5%)	-	NA
Gyomortükrözés	30 (11,8 %)	5 (4,4 %)	15 (8,2%)	21 (26,3)	NA
Spirometria	-	-	-	80 (100)	NA
Fizioterápia, betegszám (%)					
Gyógyfürdőjegy	30 (11,8 %)	4 (3,4 %)	22 (12,0%)	-	NA
Fizioterápia	56 (22 %)	28 (21,6 %)	35 (19,1%)	49 (61,3)	NA
Diétás tanácsadás	NA	NA	NA	22 (27,5)	NA
Fekély kezelés	NA	NA	NA	11 (13,8)	NA
Jelentősebb segédeszközök, betegszám (%)					
Ortopéd cipő	35 (13,8 %)	20 (17,5 %)	16 (8,7%)	Különböző segédeszközök: 25 (31,2)	NA
Térd ortézis	6 (2,4 %)	8 (7,0 %)	-		NA
Szakápolás és önellátáshoz segítség, betegszám (%)					

Vizsgált jellemzők	RA	RA	AP	SSc	Psoriasis
	Biológiai terápia nélküli betegek, 2004	Biológiai terápiát kezdő betegek, 2009- 2010	Biológiai terápiás és anélküli vegyes betegcsoport, 2007-2008	Egyetemi centrumban megjelenő betegek, 2007	Egyetemi centrumokban megjelenő betegek, 2012- 2013
Otthoni szakápolás	1 (0,4 %)	1 (0,9 %)	2 (1,1%)	2 (2,5)	0
Más személy segítsége*	128 (50,2 %)	77 (66,4 %)	69 (37,7%)	31 (38,7)	27 (13,5)
Lakóhely távolsága, átlag (szórás)					
Milyen messze lakik a vizsgálócentrumtól, km	55,3 (66,5)	44,9 (44,1)	25,6 (46,5%)	143,2 (99,6)	51 (57)
Közlekedés egészségügyi ellátásra, betegszám (%)					
Mentőszállítás	34 (14 %)	4 (3,4 %)	11 (6,0%)	14 (17,5)	10 (5,0)
Utazási utalvány	63 (24,7 %)	25 (21,6 %)	22 (12,0%)	50 (62,5)	28 (14,0)
Társadalombiztosítás által nem finanszírozott ellátások, betegszám (%)					
Lakás-átalakítás	25 (9,8 %)	16 (13,8 %)	10 (5,5%)	11 (13,7)	0
Magánorvosi vizit	27 (10,9 %)	13 (11,2 %)	19 (10,4%)	18 (22,5)	8 (4,0)
Természetgyógyászati rendelés		11 (9,5 %)	16 (8,7%)		5 (2,5)
Nem támogatott fizioterápia		12 (10,3 %)	8 (4,4%)		NA
Gyógyfürdő magán költségen		13 (11,2 %)	12 (6,6%)		0
Gyógyüdülés		5 (4,3 %)	11 (6,0%)		3 (1,5)

*A kérdőív kitöltését megelőző 1 hónap folyamán

6.2.1 Rheumatoid arthritis: biológiai terápia nélküli (2004) és biológiai terápiát kezdő betegek keresztmetszeti vizsgálata (2009-2010)

Vizsgálataink részletes leírását közleményeink tartalmazzák, ebben a fejezetben a legfontosabb eredményeket tárgyaljuk [144-150]. Az átlagok után zárójelben a szórás értéke található.

Klinikai jellemzők és terápia

A 2004-es vizsgálatunkba beválogatott 255 biológiai terápia nélküli beteg életkor átlaga 55,5 (12,3), a betegség-fennállás átlaga 9,0 (9,3) év, a nők aránya 82,5% volt. A 2009-2010 felmérés, biológiai terápiát kezdő 116 betegének átlagos életkora 52,3 (11,7), a betegség-fennállás 9,3 (8,3) év, a nők aránya 85,5 % volt. (Részletesen lásd: az 1., 2., és a 3. táblázat.)

Betegség-költség

A biológiai terápia nélküli RA betegek (2004) éves átlagos költsége 1,04 millió (0,84) Ft./beteg. A közvetlen egészségügyi, a közvetlen nem egészségügyi és a közvetett költség 287 ezer (27,5%), 184 ezer (17,7%) illetve 572 ezer (54,8%) Ft./beteg/év volt. Az aktív betegek ($DAS \geq 3,2$) költsége átlag 1,08 millió (0,86) Ft./beteg/év volt, a többieké ($DAS < 3,2$) átlag 882 ezer (0,76) Ft./beteg/év. Mindkét mintában magas volt a rokkantnyugdíjasok aránya, emiatt volt magas az indirekt költség. A 2004-es felmérésünkben a betegek 36%-a volt rokkantnyugdíjas és 22%-a dolgozott. A 2009-2010-es felmérésben 55 beteg (munkaképes korúak 47%-a) volt rokkantnyugdíjas, közülük 33 beteg (60,0%) RA betegsége miatt volt rokkantnyugdíjas, míg 17 (30,9%) beteg az „RA és egyéb betegség miatt” választ jelölte meg. A 116 beteg közül összesen 35 beteg dolgozott teljes és 26 részmunkaidőben. Betegállományt RA miatt 17 (48,6%) beteg vett igénybe az elmúlt 6 hónapban, átlag 10,6 (30,0) napot.

6.2.1.1 Megbeszélés: rheumatoid arthritis felmérések

6.2.1.1.1 Betegség-aktivitás

A 2004-es és a 2009-2010-es vizsgálat betegeinek átlagos betegség-aktivitása ($DAS28$) magas, 5,1 illetve 6,2 volt, azaz mindkettő elérte az EULAR szerinti súlyos betegség-aktivitás értéket. Az is a vizsgált RA populáció súlyos betegség-aktivitására utal, hogy a 2004-es felmérés adatai

szerint bár a betegek 88%-a részesült DMARD terápiában és közel fele szedett per os fenntartó kortikoszteroid terápiát, emellett kétharmada naponta vagy alkalmasszerűen nem-szteroid gyulladáscsökkentőre szorult. A 2004-es felmérés DMARD terápia előzmény szempontjából nem hasonlítható össze a 2009-2010-es felmérésünkkel, mivel az utóbbi esetén az adatfelvétel közvetlenül a biológiai terápiára kerülése előtt történt, így minden beteg az irányelvnek megfelelően DMARD terápiában részesült [147, 151].

A vizsgálatunkba bevont hazai RA betegek betegség-aktivitása nemzetközi összehasonlításban is súlyosnak bizonyult. Pease és mtsai. a biológiai terápia naiv, első tumor nekrosis faktor-alfa gátló gyógyszert kezdő RA betegek jellemzőit tekintették át, 13 országból származó adatbázisok alapján. Az átlagos DAS28 érték mindegyikben 5,1 feletti volt [152].

6.2.1.1.2 Funkcionális állapot

A HAQ értékelése során figyelembe kell venni, hogy a károsodások kialakulása összefüggést mutat a betegség-fennállás hosszával [153]. A biológiai terápiák megjelenése előtti szakirodalmi adatok szerint 5-10 éves betegség-fennállás esetén a HAQ átlag 0,5-1,8 közötti, 10 évnél hosszabb betegség-fennállásnál pedig 0,8-2,4 volt [154]. Más szerzők szerint 7 éves betegség-fennállás esetén a HAQ 1,0, 12 évnél 1,25, 18 évnél pedig 1,5 volt [153]. Ezekkel a nemzetközi adatokkal összehasonlítva 2004-es vizsgálatunkban az átlag 9 éves betegség-fennállás mellett mért HAQ átlag 1,38 volt, azaz a nemzetközi, biológiai terápia nélküli kohorszok 12 éves betegség-fennállásnál várható értékhez közelített illetve azt meg is haladta. A 2004-es vizsgálatunk eredménye a hasonló felépítésű, franciaországi, keresztmetszeti felmérés eredményeivel (betegség-fennállás: 10,6 év, HAQ átlag 1,32) megközelítőleg azonos volt [155].

A 2009-2010-es HAQ eredmény (átlag 9,3 év betegség-fennállás mellett a HAQ átlag 1,48) a biológiai terápia naiv, első TNF-alfa gátló gyógyszert kezdő RA betegek jellemzőit tartalmazó regiszterekkel vethetők össze. A HAQ ezen betegek esetén hasonló volt, a nemzetközi szakirodalomban közölt értékhez, 1,2-1,7 között váltakozott, kivéve a brit BSRBR biológiai regisztert, ahol átlag 2,1 HAQ volt a kiindulási érték [152].

6.2.1.1.3 Általános és betegség-specifikus életminőség

Az EQ-5D index átlaga 0,46 volt a 2004-es és 0,35 a 2009-2010-es mintában, amely, az azonos korú általános magyarországi lakossághoz hasonlítva, mindegyik korcsoportban szignifikáns általános egészségi állapot csökkenést jelez. A különbség szembevetendő: a 70 éves magyar átlagpopuláció EQ-5D index átlaga is magasabb, mint a 2004-es vizsgálatban résztvevő, átlagosan 55,5 éves RA betegeké, a 2009-2010-es vizsgálat betegeinek életminősége pedig kissé fiatalabb koruk (átlagosan 52,3 év) ellenére még ennél is rosszabb.

Az eredmények azt mutatják, hogy az EQ-5D index alapján is jól elkülöníthető egymástól a 2004-es felmérésben vizsgált biológiai terápiában nem részesülő általános RA populáció a 2009-2010-ben vizsgált biológiai naiv, de biológiai terápiára kerülő betegek populációjától. Az egészségi állapot az életkor előrehaladásával rosszabbodik, de esetünkben a két betegcsoport életkora megközelítőleg azonos volt, ez nem magyarázza a különbséget. A 2009-2010-es vizsgálat HAQ értéke is azt igazolta, hogy a biológiai terápiára kiválogatott betegek egészségi állapota rosszabb, mint a 2004-es vizsgálatunkba beválogatott, általános RA betegpopulációt reprezentáló RA betegeké, a rosszabb EQ-5D érték is ezzel hozható összefüggésbe. Ez fontos eredmény, amely egyrészt azt mutatja, hogy a biológiai terápiára kerülő betegek életminősége rosszabb, betegsége súlyosabb, mint az általános RA populációé. Másrészt pedig azt jelzi, hogy az egészségügyi közgazdaságtan által használt EQ-5D elég érzékeny mérce ahhoz, hogy a két beteg populációt elkülönítse egymástól. Két másik hazai, hasonló átlagos életkorú, biológiai terápiát nem kapó RA betegek felmérésben az EQ-5D index a 2004-es felmérésünk eredményével megegyező volt [156, 157]. Ez is megerősíti eredményeink validitását.

Az EQ-5D index kategóriák alapján a vizsgált RA betegek közel felének az egészségi állapota a „rossz” és „nagyon rossz” csoportokba esik [144]. Ennek alapján elmondható, hogy az RA az átlagpopulációhoz és más betegcsoportokhoz viszonyítva is súlyos betegség. Más szerzők krónikus megbetegedések esetén jobb EQ-5D index átlagértékeket közöltek hazai betegeknél, például az asztma esetén az EQ-5D index 0,63, a cukorbetegség esetén 0,65. A szívinfarktusban 0,59, a stroke-ban szenvedő betegek esetén az EQ-5D index 0,5 volt [156]. Inszulin terápiában részesülő cukorbeteg és hemodialízis kezelés alatt álló páciensek bevonásával végzett saját felméréseink is azt mutatják, hogy az RA betegek egészségi állapota ezeknél rosszabb, a combnyaktörést szenvedett betegek 1,5 éves követéses eredményei közelítenek az RA betegekéhez [158-161].

6.2.1.1.4 *Betegség-specifikus életminőség*

A betegség-specifikus életminőség kérdőív, a RAQoL kevésbé elterjedt, az eddig közölt eredmények is több bizonytalanságokat mutatnak. Saját vizsgálatunkban (2004) a kapott eredmény az értéktartomány középső sávjában volt, bár jelentős szórást mutatott 16,2 (8,1), és $HAQ \geq 2$ tartományban megközelítőleg állandó átlagos értéket adott, nem emelkedett tovább. Más szerzők, hasonló vizsgálatok eredményeként eltérő értékeket közöltek, az eltérő életkor, betegség-fennállás és terápiás szokások miatt azonban ezek nehezen összevethetőek [162]. Az RAQoL-al végzett másik, egy arthritis centrumban zajlott, hazai felmérés eredménye szerint nem volt különbség a biológiai terápiát nem kapó és a biológiai terápiában részesülő RA betegek között [157]. A mérce kialakításának és használatának a célja az, hogy az orvos által követni, monitorozni lehessen az RA betegek állapotának változását. További kutatások szükségesek ahhoz, hogy a RAQoL pontos helye, szerepe meghatározható legyen.

6.2.1.1.5 *Betegség-progresszió hatása az egészségi állapotra, életminőségre*

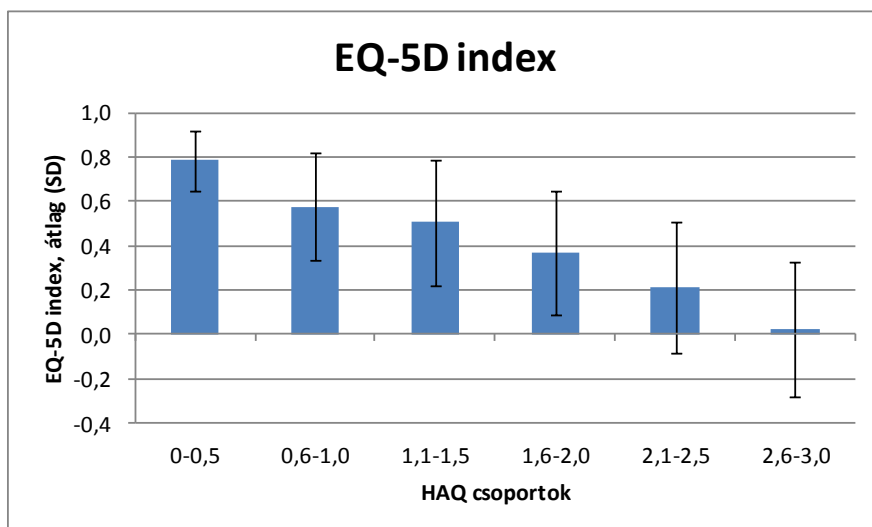
A 2004-es felmérés során szoros korrelációt találtunk a betegség progresszióját jellemző HAQ és a betegség-aktivitás (DAS28), az általános egészségi állapot (EQ-5D), a betegség-specifikus életminőség (RAQoL) és a költségek között. A betegség progressziójával rosszabbodik az általános egészségi állapot és életminőség. A magasabb betegség-aktivitás rosszabb funkcionális állapottal jár. A funkcionális és általános egészségi állapot közötti függvénykapcsolat és a HAQ csoportonként EQ-5D index átlag értékek hasonlóak voltak a nemzetközileg közölt értékekhez [163]. Ezt fontos eredmény, mivel ennek alapján a nemzetközi szakirodalomban közölt eredmények megalapozottan használhatók fel hazánkban. A RAQoL a $HAQ \geq 2$ értéknél a platóba megy át, azaz a mindennapos tevékenységek komoly nehezítettsége esetén a betegek által megélt betegség-specifikus életminőség eléri a maximumot, e fölött már nem képes a HAQ különbségeit mérni. A HAQ és a RAQoL közötti kapcsolat azt mutatja, hogy a funkcionális képességekben bekövetkező egységnyi változás nem azonos értékű a betegek számára a betegség lefolyása során. A korai stádiumokban nagyobb a betegség-specifikus életminőség veszteség (RAQoL), míg az általános egészségi állapot (EQ-5D) folyamatosan csökken a betegség progressziójával a súlyosabb betegség-stádiumokban is.

HAQ esetén a beteg számára fontos, klinikailag minimális jelentős változás 0,25, ez az érték az RA esetén az EQ-5D pontszámmal és RAQoL-al mérve 0,05 és 2,0 [164]. Vizsgálatunkban EQ-5D index esetén átlag 0,0705 értéket kaptunk, amely a betegség-aktivitástól függően különbözik ($DAS28 > 5,1$ betegeknel 0,07425, $DAS28 \leq 5,1$ betegeknel 0,05725). A RAQoL-ra vonatkozóan Marra és mtsai. eredményeihez hasonló értéket (1,884) kaptunk [164]. Ez azt jelenti, hogy beteg a betegség romlása, illetve javulása esetén két olyan egészségi állapot között képes különbséget tenni, amely legalább 0,25 HAQ, és/vagy 0,05 EQ-5D index és/vagy 2,0 RAQoL értékkel különbözik, az értékek a köztük fennálló függvénykapcsolat miatt egymásba átszámíthatók. Azaz, a betegség-progressziót jelző HAQ csoportok és a betegség-aktivitás, funkcionális állapot, életminőség és betegség-specifikus életminőség között szoros összefüggés mutatható ki. Eredményeink ebben a tekintetben nem különböznek lényegesen a nemzetközi adatoktól. Ez azt támasztja alá, hogy a mércék közötti korreláció a betegségre jellemző és a helyi viszonyokat kevésbé tükrözi, ezért a nemzetközi szakirodalomban közölt eredménynek adaptáció nélkül felhasználhatók hazánkban, azaz áthelyezhetők.

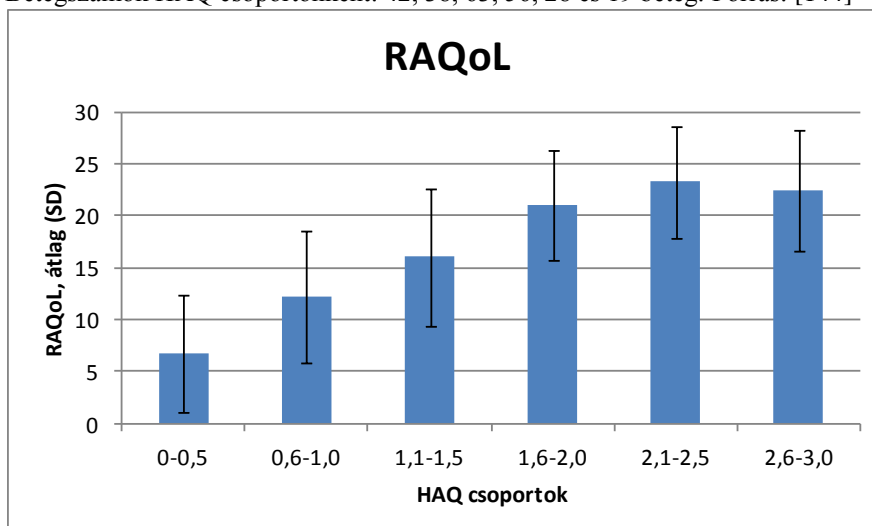
6.2.1.1.6 Betegség- stádium és súlyosság valamint az életminőség szerinti elemzés

A HAQ stádium szerinti csoportbeosztásban (0,5 pontonkénti HAQ csoportok) a betegszám normális eloszlást követ (szignifikáns $p < 0,0001$). A HAQ csoportok szerint a standardizált betegség-jellemzők átlagos értékeit a 7. ábra mutatja.

7. ábra Általános egészségi állapot (EQ-5D index), életminőség (RAQoL) és az EQ-VAS a betegség-súlyossági csoportjai (HAQ) szerint, átlagos értékek

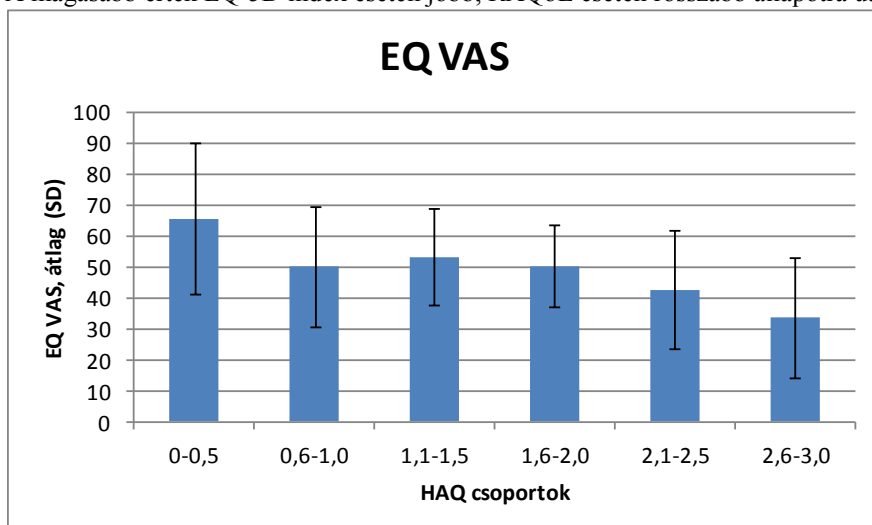


Betegszámok HAQ csoportonként: 42, 38, 63, 56, 28 és 19 beteg. Forrás: [144]



Betegszámok HAQ csoportonként: 43, 38, 65, 56, 28 és 19 beteg.

A magasabb érték EQ-5D index esetén jobb, RAQoL esetén rosszabb állapotra utal. Forrás: [165]



Betegszámok HAQ csoportonként: 43, 38, 65, 56, 28 és 19 beteg. Forrás: [144]

A különböző betegség-stádiumokhoz (HAQ) társítható egészségi állapot (EQ-5D index) értékek összehasonlítását más országok egészségügyi közgazdaságtani modelljeiben alkalmazott értékekkel a 4. táblázatban ismertetjük.

4. táblázat A különböző rheumatoid arthritis felmérésekben mért, egészségügyi közgazdaságtani modellekben alkalmazott életminőség (EQ-5D) értékek HAQ stádiumonként

Betegség stádium	EQ-5D index átlag					
	Saját felmérés (2004)	ERAS korai RA kohorsz (Egyesült Királyság)	Lund-i korai RA kohorsz (Svédország)	Kobelt modell	Malmö-i populációs RA kohorsz (Svédország)	Barbieri-Wong modell*
0 <HAQ ≤ 0,6	0,784	0,746	0,727	0,715	0,768	(HAQ = 0) 0,858
0,6 <HAQ ≤ 1,1	0,576	0,649	0,636	0,62	0,645	(HAQ: 0-1) 0,731
1,1 <HAQ ≤ 1,6	0,504	0,469	0,611	0,519	0,539	(HAQ: 1-2) 0,552
1,6 <HAQ ≤ 2,1	0,367	0,442	0,422	0,539	0,488	
2,1 <HAQ ≤ 2,6	0,211	0,256	0,237	0,421	0,239	(HAQ: 2-3) 0,416
2,6 <HAQ ≤ 3	0,022	0,254	0,225	0,225		

*A Barbieri-Wong modell 4 HAQ-DI csoportban (HAQ=0 és 1,0 HAQ egységenként) vizsgálta a betegség-progressziót és EQ VAS-t alkalmazott az egészségi állapot mérésére [166]. Forrás: [165-169].

A betegség-aktivitás, a funkcionális állapot (betegség-súlyosság) és az életminőség kapcsolata A betegség-progresszió (HAQ), az egészségi állapot EQ-5D, a betegség-aktivitás (DAS28) és a betegség-specifikus életminőség RAQoL) közötti kapcsolatokat (Pearson korreláció) és az egyes korrelációk szignifikancia szintjét korrelációs mátrixban ábrázoltuk, szignifikáns korrelációt találtunk az összes esetben ($p < 0,01$). A negatív korrelációk értékelésénél figyelembe kell venni, hogy az EQ-5D index és az EQ VAS esetén a magasabb, a HAQ, a DAS28 és a RAQoL esetén az alacsonyabb érték fejez ki jobb állapotot. (5. táblázat)

5. táblázat A rheumatoid arthritis funkcionális állapot (HAQ), a betegség-aktivitás (DAS), az egészségi állapot index, EQ VAS és a betegség-specifikus életminőség (RAQoL) összefüggése; 2004-es felmérés

Vizsgált paraméterek (betegszám)	Standard HAQ	DAS28	EQ-5D index	EQ VAS	RAQoL
HAQ (n=249)	1	0,481	-0,643	-0,384	0,701
DAS28(4) (n=243)	-	1	-0,494	-0,336	0,37
EQ-5D index (n=249)	-	-	1	0,419	-0,654
EQ VAS (n=245)	-	-	-	1	-0,389
RAQoL (n=252)	-	-	-	-	1

Pearson-féle korrelációs együtthatók. Szignifikáns korreláció az összes esetben ($p < 0,01$)

A változók közötti függvény-kapcsolatot lineáris regressziós egyenlet felállításával becsültük:

$$\text{EQ-5D index} = 0,850 - 0,282 \times \text{HAQ}$$

$$\text{EQ VAS} = 65,403 - 10,051 \times \text{HAQ}$$

$$\text{Standard HAQ-DI} = 0,314 + 0,065 \times \text{RAQoL}$$

$$\text{EQ-5D index} = 0,895 - 0,027 \times \text{RAQoL}$$

$$\text{EQ VAS} = 67,023 - 0,953 \times \text{RAQoL}$$

A betegség-aktivitásnak (DAS) azonos funkcionális állapot (HAQ) esetén is negatív hatása van az általános egészségi állapotra:

$$\text{EQ-5D index} = 1,014 - 0,25 \times \text{HAQ} - 0,041 \times \text{DAS28}$$

Az EQ-5D index és EQ VAS összehasonlításában az utóbbi magasabb értéket ad:

$$\text{EQ-5D index} = 0,11 + 0,007 \times \text{EQ VAS}$$

A függvénykapcsolat alapján vizsgálatunkban 0,25 HAQ emelkedés 0,0705 EQ-5D index csökkenésnek és 1,884 RAQoL emelkedésnek felel meg. A betegség-aktivitásnak (DAS28) hatása van azonos funkcionális állapot esetén is az egészségi állapotra, ezért az elemzést elvégeztük a betegség-aktivitás figyelembevételével is. A HAQ 0,25-tel való emelkedése súlyosan aktív ($\text{DAS28} > 5,1$) betegek esetén 0,074, alacsonyabb betegség-aktivitású esetekben 0,057 EQ-5D index csökkenéssel jár [144].

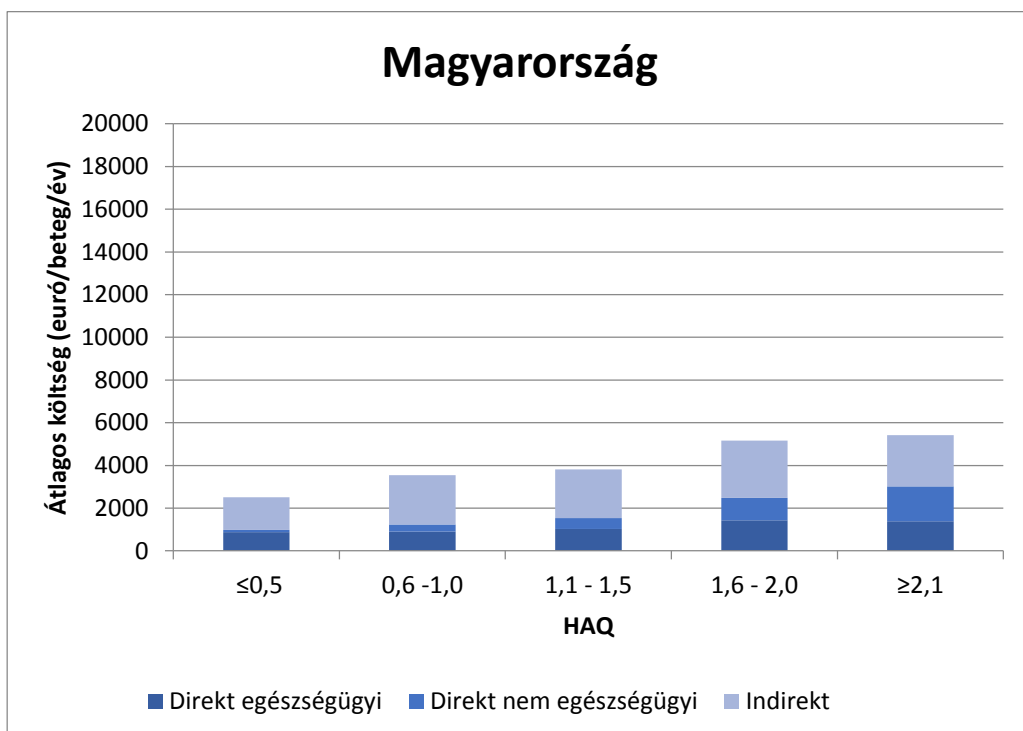
6.2.1.1.7 További fontos terápiás- és beteg-jellemzők

Felmértük a terápiát és a terápiás anamnézist, amelyet a korábbiakban részletesen közöltünk. Fontossága miatt a methotrexat (MTX) terápiáról megemlítendő, hogy a 2004-es felmérésünk szerint ezt a szert 12,11 (4,21) mg/hét dózisban kapták a betegek. Ez egyrészt fontos szakmai döntési input, másrészt a költség-számításhoz szüksége információ. Az RA betegek átlagos testtömege felmérésünk szerint $68,7 \pm 13,7$ kg volt. Ez az eredmény nagyon hasznosnak bizonyult a testsúly kg szerint adagolandó biológiai szerek költség-hatékonysági elemzése során, hiszen ettől függ, hogy hány ampulla/palack szer szükséges egy beteg terápiája során [151].

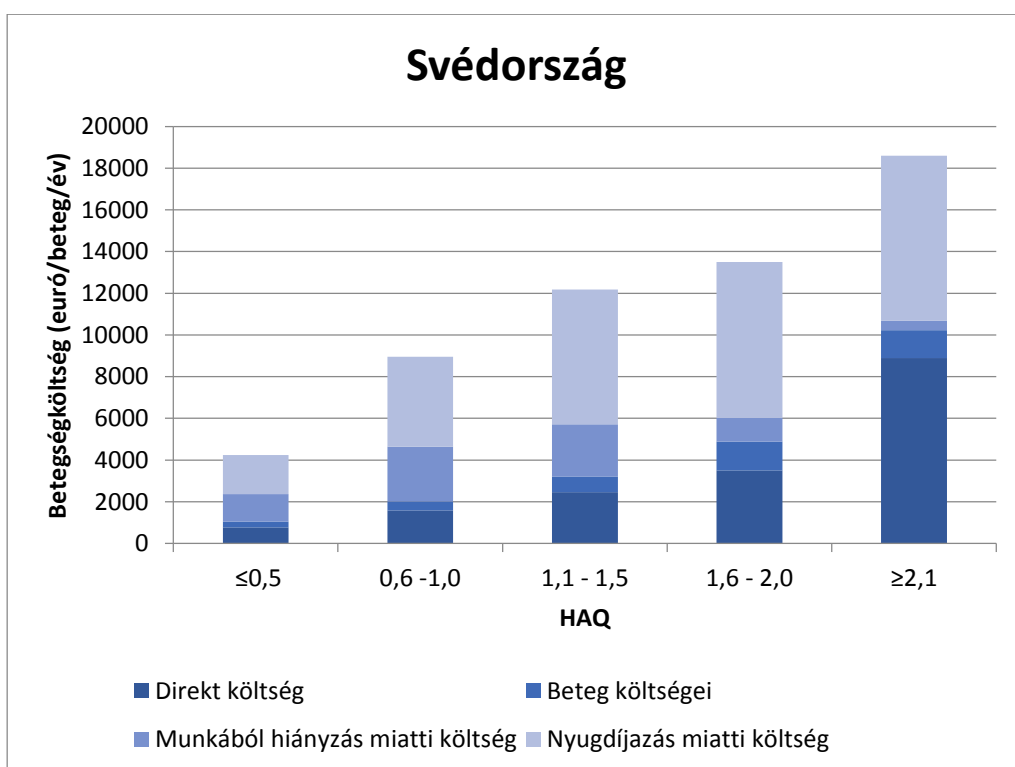
6.2.1.1.8 Betegség-költség, meghatározó tényezők és nemzetközi összehasonlítás

Legszorosabb összefüggés a HAQ és a költségek között volt kimutatható (0,38), a leggyengébb korrelációt pedig a betegség-aktivitással (DAS28) észleltünk (0,17). A betegség-specifikus életminőség szorosabb kapcsolatot mutat a költségekkel, mint az általános egészségi állapot (0,34 versus -0,26). Az RA költségeit elsődlegesen nem a betegség-aktivitás, hanem a funkcionális állapotban bekövetkező károsodás, a betegség-progresszió határozza meg [144, 151]. A betegség-súlyosság (HAQ csoportok) szerinti átlagos éves RA költségeket a 8. ábra mutatja be. A betegség progressziójával a költségek nőnek. A 8. ábrán a svédországi kutatási eredményekkel hasonlítjuk össze saját eredményeinket (euró/beteg/év).

8. ábra Rheumatoid arthritissel (biológiai terápia nélkül) összefüggő költségek betegség-súlyossági stádiumonként, magyarországi és svédországi felmérés



Forrás: [144] 1 euró=250 Ft.



Forrás: [169] 1 euró=250 Ft.

6.2.1.1.9 *Alcsoport-elemzés: osteoporosissal összefüggő törések rheumatoid arthritisben*

Célszerű az RA és a komorbiditások hosszútávú betegség-terhének az együttes vizsgálata, amely lehetővé teszi a különböző gyógyszeres terápiaik hosszú távú hatásainak a megismerését. Ilyen terület az RA és az osteoporosissal (OP) összefüggő törések betegségterhének és életminőségre gyakorolt hatásának vizsgálata. Az RA betegek OP-val összefüggésbe hozható törések incidenciájának megismerése érdekében az OEP elektronikus adatbázisában 2004-ben keresést végeztünk az 50-100 éves, csonttörés diagnózissal jelentett nők és férfiak esetén, az 1999-2003 közötti időszakra. Elemeztük az egyes beteg kohorszok vizsgálatainak és gondozásának lépéseit és ezt összevetettük a törési adatokkal. A csípő- és csigolyatöréseket a fekvőbeteg adatbázisban, az alkar, váll és egyéb töréseket a fekvő- és járóbeteg ellátás adatai között kerestük [170]. (A csípő- és csigolyatörések esetén csak a kórházi felvétellel járó töréseket vettük figyelembe, BNO-10 kódok: M05, M06.) Az OEP adatbázisban öt év alatt a fekvő és/vagy járóbeteg ellátásban töréssel jelentett betegek között elkülönítettük az RA betegek populációját. Összesen 13 845 RA betegnek (11 243 nő, 2598 férfi) volt törése (átlag 2769 beteg/év), ami korcsoport azonos RA populáció 7,2%-ának felel meg. Az RA nők 19,7%-ának, a férfiak 17%-ának volt több mint egyfajta törése. (A korábbiakban ismertetett 38 000 ≥ 50 éves RA prevalenciával számolva, a betegek 77%-a 50 éves vagy idősebb [171]). Leggyakoribb volt az egyéb törés (65%) és az alkartörés (27,4%) miatt kezelt RA beteg, ezeket követte a váll (16,6%), csípő (8,6%) és kórházi felvétellel járó csigolyatörés (1,6%). Az RA beteg töréssel/lakossági törési incidencia aránya érték a csípő, a kórházi felvétellel járó csigolya, az alkar, a váll és az egyéb törések esetén 1,69, 1,83, 1,83, 2,12 és 1,91 volt [172, 173]. Azaz az RA betegek OP töréseinek aránya lényegesen meghaladja az átlagpopulációét. Ennek az összefüggésnek az ismerete nagyon hasznos az OP törések abszolút rizikójának becslése során [170, 174-177].

6.2.1.1.10 *Biológiai terápia más európai országokban*

A 2004-es vizsgálatunkhoz hasonló keresztmetszeti felmérést (QUEST-RA vizsgálat) végeztek 2005-2006-ban 15 országban, 48 vizsgálóhelyen, 4363 RA beteg bevonásával [178]. Tizenhárom európai ország (Dánia, Egyesült Királyság, Finnország, Franciaország, Hollandia, Írország, Lengyelország, Németország, Olaszország, Spanyolország, Svédország, Szerbia és

Törökország), az USA és Argentína vett részt a vizsgálatban. Betegeink demográfiai jellemzői hasonlóak voltak a QUEST-RA átlaghoz, funkcionális állapotuk (HAQ) és betegség-aktivitásuk (DAS28) rövidebb betegség-fennállás mellett is rosszabb volt. A betegség kezdete és az első DMARD között eltelt idő közötti különbség nem feltétlenül magyarázza az eltérést (QUEST-RA országok maximum 14 hónap, nálunk átlag 1,8 (3,96) év). (6. táblázat)

6. táblázat A QUEST-RA vizsgálat (15 ország rheumatoid arthritis betegeinek felmérése, 2005-2006) és a magyarországi vizsgálat (2004) eredményeinek összehasonlítása

Vizsgált jellemzők	QUEST-RA országok, n=4363	RA felmérésünk 2004, n=255	Lengyelország (QUEST-RA), n=642
Klinikai jellemzők, átlag			
Nők (%)	78	86	86,7
Életkor, év	56,8	55	53,2
Betegség-fennállás ideje, év	11,5	9	11,5
RF pozitivitás (%)	73,7	82	70,8
Betegség-jellemzők, median			
We (mm)	21	25	31
Duzzadt ízületek száma (28 ízület)	2	5	6
Nyomásérzékeny ízületek száma (28 ízület)	3	9	9
Orvos véleménye a betegségről, VAS (cm)	2,2	3,6	4,3
Fájdalom, VAS (cm)	4,0	4,9	5,0
Beteg véleménye a betegségről, VAS (cm)	4,0	5,0	4,8
DAS28	4,0	5,0	5,3
HAQ	0,88	1,38	1,38
Valaha szedett DMARD aránya (%)			
Methotrexat	83	74	87
Hydroxychloroquin	41	23	34
Sulfasalazin	43	40	60
Leflunomid	21	30	18
Cyclosporin	NA*	2	NA*
Arany inj.	NA*	33	NA*
Azathioprin	NA*	7	NA*
Biológiai terápia	23	2	8

*NA= nincs adat

Forrás: [178]

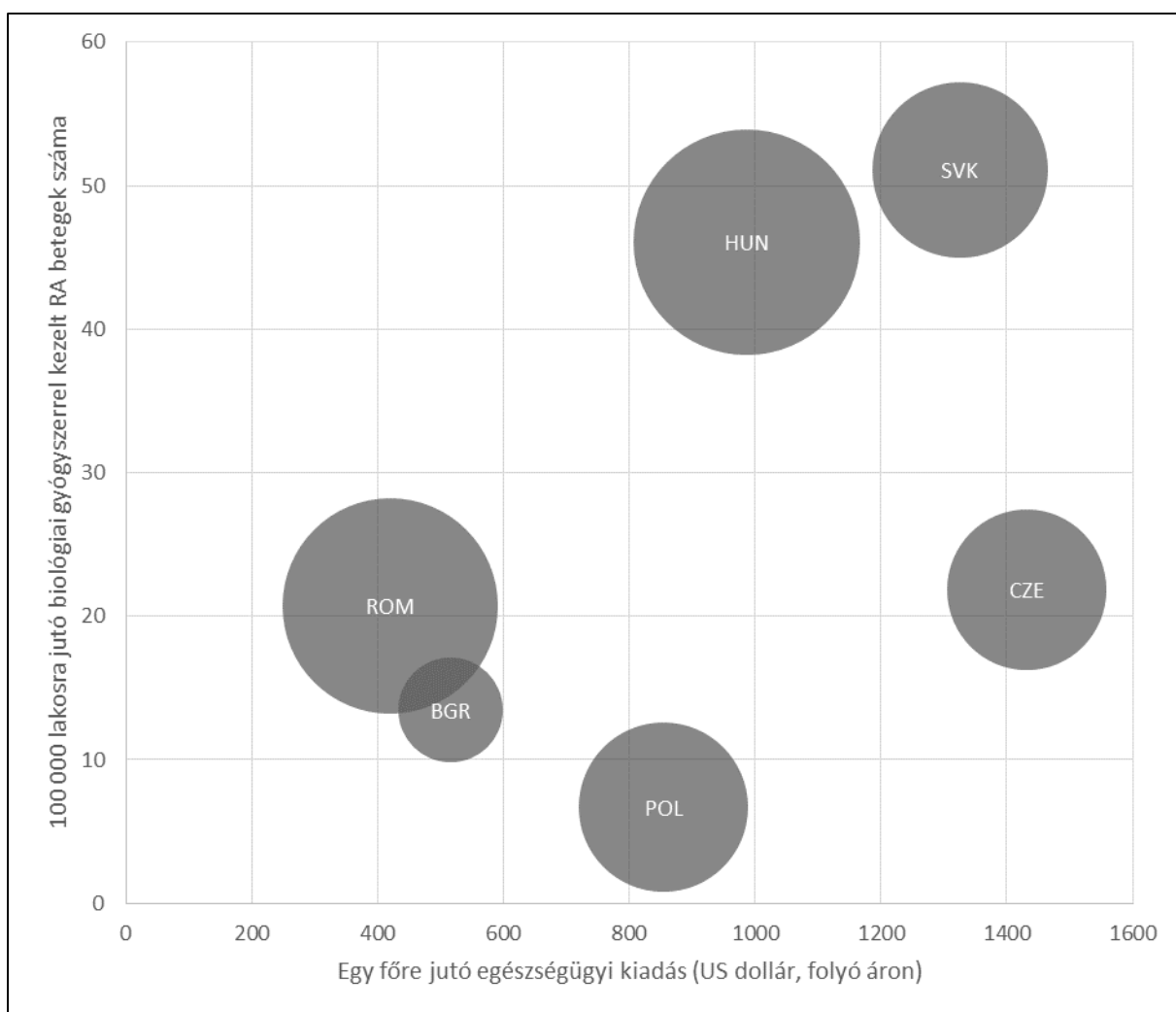
Jelentős a valaha kapott biológiai terápiákban a különbség. Hazánkban 2004-ben egyedi kérelem alapján történt a biológiai terápiák finanszírozása, arányuk jóval alacsonyabb volt, mint a QUEST-RA országok többségében. Lengyelországban kissé gyakrabban alkalmazták, de ott is messze elmaradt a QUEST-RA országokban talált átlag 23%-tól, még inkább a biológiai

gyógyszereket legtöbbet alkalmazó európai országoktól (Franciaország 53%, Írország 41%, Svédország 31%, Spanyolország 27%, Olaszország 26%, Dánia 23%). A lengyelországi betegek állapota hasonlított legjobban a magyarországi betegekhez. A biológiai terápiák alacsony aránya vélhetően jelentős szerepet játszik a különbségekben.

6.2.1.1.11 Biológiai terápia a Közép-Kelet-Európában

2013-as adatok alapján összehasonlítottuk az RA biológiai terápiához való hozzáférést hat KKE országban és igen jelentős eltéréseket találtunk, amelyet a 9. ábra tüntettünk fel. Az eltérések az egyes országokban használatos szakmai irányelvek minimális különbségeivel nem magyarázhatók, és a HTA előírások sem különböznek lényegesen [149]. Elemeztük az egyes országokban finanszírozási küszöbértékek feltételezett szintjeit (6.3.4 fejezet), ebben találtunk kisebb különbségeket.

9. ábra A 100 000 lakosra jutó biológiai gyógyszerrel kezelt rheumatoid arthritis betegek száma az ország egy főre jutó egészségügyi kiadásaihoz viszonyítva Közép-Kelet-Európa hat országában, 2013



Adatok forrása: Betegszám: [149]; lakosságszám (2013): Eurostat Statistics Database http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search_database (07/07/2014); egy főre jutó egészségügyi kiadás (2012): World Bank Databank <http://databank.worldbank.org/data/home.aspx> (27/06/2014)

A buborékok mérete országoként a biológiai gyógyszerrel kezelt RA betegek abszolút számára (2013) utal, az országok nevei utáni szám zárójelben a biológiai terápiában részesülő RA betegek száma. BGR: Bulgária (979), CZE: Csehország (2295), HUN: Magyarország (4565), POL: Lengyelország (2569), ROM: Románia (4153), SVK: Szlovákia (2765).

A biológiai szerek felhasználásában mutatkozó különbségek az egy főre eső egészségügyi kiadás különbségeivel nem magyarázhatók. Lengyelországban például az egy főre eső nemzeti

jövedelem magasabb, mint Magyarországon, a biológiai szerek felhasználása azonban 100 ezer lakosra vetítve alacsonyabb. Az egyes országokban megfigyelhető különbségeket más szerzők is megerősítették, azonban ezt a GDP eltéréseivel magyarázták [179]. Ez globálisan valószínűleg elfogadható magyarázat, azonban egyes régiókon belül, mint példánk is mutatja, jelentősek lehetnek, a GDP-vel nem magyarázható eltérések.

6.2.1.1.12 A biológiai terápiák adherenciája; compliance és perzisztencia

Tudomásunk szerint publikációnk az első biológiai terápiák adherenciájával foglalkozó szisztematikus áttekintés a nemzetközi szakirodalomban [42]. A szisztematikus keresés során 16 publikációt találtunk, közülük 13 közölt adatokat a TNF-alfa gátlókkal végzett terápiák perzisztenciájáról, 3 a compliance-ről, és egyetlen olyat sem találtunk, amely mindkettőről. Csak TNF-alfa gátlókkal kapcsolatos közleményeket találtunk.

Compliance vizsgálata során a Gyógyszerbirtoklási Időhányadot (Medication Possession Ratio - MPR) kalkulálták. Az MPR az infliximab, etanercept és adalimumab esetén 63 - 90% között volt. A szerek között kisebb különbségek voltak kimutathatók, azonban következtetések levonását a vizsgálatok módszertani gyengeségei nem tették lehetővé.

A három vizsgált szer perzisztenciája között nem volt kimutatható különbség. Vizsgálták az adherencia különbségét a monoterápiában és tradicionális (szintetikus) DMARD terápiával együtt adott biológiai terápiák között. Azt tapasztalták, hogy a compliance jobb volt a perzisztencia pedig rosszabb TNF-alfa gátló monoterápia esetén ahhoz képest, amikor a biológiai szert MTX-el együtt adták [180-182]. A perzisztenciát a terápián maradás átlagával, mediánjával illetve azzal a százalékkal fejezték ki, amely azt mutatta, hogy a beteg a terápia kezdete utáni különböző időpontokban (például 12, 24, 36, hónap illetve más időpont) a terápián volt-e.

A perzisztencia az összes vizsgálat szerint idővel folyamatosan csökken, 12 hónappal a terápia kezdete után 65-87%-os, 48 hónap múlva ez az arány 41-56%. Az átlagos terápián töltött idő 291 -316 nap között váltakozik, a medián 347 - 464 nap között van. Összesen egy közleményt találtunk, amely a biológiai szerek mellett a tradicionális DMARD-al kapcsolatosan is közölt perzisztencia adatokat. Az MTX terápiáról ilyen adat nem áll rendelkezésre, a leflunomid esetén

viszont a terápiát kezdő betegeknek csak 22%-a volt a terápián 20 hónap múlva. Saját kutatásunk eredménye azt mutatta, hogy az MTX kezelésben részesülő betegek évente 17,2%-ában került felfüggesztésre a gyógyszer és az MTX terápián töltött átlagos idő 2,1 év [183]. Áttekintésünk 10 évvel a biológiai terápiák bevezetése után azt mutatta, hogy nagyon keveset tudunk a beteg compliance-ról, és a perzisztenciáról. Nincs egységes terminológia és módszertan, emiatt nem lehet összehasonlítani az eredményeket. A 80% cut-off pont gyakran használatos, a compliance és a non-compliance elkülönítésére, azonban lehet, hogy ez irreleváns. Nem tudjuk, hogy mi lenne a klinikailag releváns cut-off pont, azaz, hogy mi az a szükséges gyógyszer hatás, amely lehetővé teszi az optimális klinikai hatást. Ez a cut-off lehet, hogy különböző a különböző biológiai szerek és betegek esetén. Ezért, nem csak a 100% compliance tekinthető optimálisnak, a betegek egy része esetleg jól kezelhető alacsonyabb érték mellett is, míg mások gyakoribb gyógyszeradást igényelnek. Szükséges lenne adatokat gyűjteni a betegség fellángolásáról is, azért, hogy meg lehessen állapítani, hogy ezek milyen gyakran következnek be a nem elégséges compliance miatt.

A perzisztencia terén is érdekes kérdések merülnek fel. A perzisztenciát a klinikai hatékonyság jellemzőjének (proxy) is tekinthetjük, hiszen a betegek megalapozottan hagyják abba a terápiát, ha a gyógyszer nem hatásos az első adáskor (elsődleges non-reszponerek), illetve később veszíti el hatását (másodlagos non-reszponerek) és/vagy ha a szert a betegek nem tolerálják. Az elsődleges és másodlagos terápiás válasz hiány is általános jelenség és más tényezők mellett befolyásolja a perzisztenciát. Elemzésünk idején három biológiai szer állt rendelkezésre (infliximab, etanercept and adalimumab) és ez is befolyásolhatja a perzisztenciát. A további terápiás lehetőségek hiánya miatt esetleg a nem megfelelő terápiás válasz ellenére is az adott terápián maradhat a beteg, mielőtt az orvos terápiát vált [184]. Napjainkban a korábbi terápiaváltás másik TNF-alfa gátlóra vagy más hatásmechanizmusú biológiai szerre egyre gyakoribb. A vizsgált közlések szerint a compliance jobb monoterápia esetén [185], a perzisztencia pedig kedvezőbb a kombinációs terápia esetén [180-182]. A kombinációs terápia alacsonyabb compliance aránya talán a magyarázható azzal, hogy a betegnek több gyógyszert kell szednie és ez megterhelő számukra. A jobb perzisztencia esetleg magyarázható a jobb klinikai hatékonysággal, hiszen a perzisztencia feltehetően a hatásosság proxy-ja.

A különböző terápiás opciók adherenciája számos tényezőtől függhet, például a mellékhatásoktól, a klinikai hatásosságtól, az adagolás gyakoriságától és módjától, illetve a

költségektől [186, 187]. Például az etanercept és az adalimumab s.c., míg az infliximab, abatacept és rituximab intravénás adagolású. A betegek esetleg az s.c. adagolás preferálják az i.v. helyett, vagy fordítva és jobb az adherenciájuk ahhoz az adagolási formához, amelyet ők választottak. A saját adagolás mellett lehet rosszabb a compliance mintha az iv. vagy s.c. injectiót az egészségügy intézményben kapják meg. Az adherence gazdasági tényezőkkel is összefügg: magasabb beteg önrész rosszabb adherenciát eredményez [186].

6.2.1.1.13 Társadalmi hatások: munkavégzés, rokkantság

A gyulladásos ízületi megbetegedések terén hazánkban a társadalmi hatás és életminőség következmények elemzése a nemzetközi kutatások első hullámában elkezdődött [188]. Az RA gondozásra, egészségügyi szolgáltatások igénybevételére vonatkozóan azonban saját kutatásainkat megelőzően igen kevés hazai vizsgálati adat állt rendelkezésre. A szakirodalom azt mutatja, hogy az RA lényegesen befolyásolja a munkaképességet, az adatok azonban országonként jelentősen eltérő képet mutatnak. Eredményeink összehasonlítása a nemzetközi adatokkal, módszertani okok miatt nehéz, a betegpopulációk eltérő életkora, betegség-fennállás átlaga, foglalkozás jellege, az egyes országok különböző munkapiaci és munkaügyi és biztosítási szabályzása és egyéb okok miatt. Országonként jelentősen eltérhet a háztartásbeliek aránya, erre hívják fel a figyelmet például spanyolországi szerzők. Keresztmetszeti mintájukban az RA betegek 41%-a ebbe a kategóriába tartozott [189]. Franciaországban saját kutatásainkhoz hasonló vizsgálatban a betegek 37%-a volt rokkantnyugdíjas, a magyarországihoz hasonló betegség-fennállás átlag mellett [155]. A belgiumi adatok eltérők a hazai és a franciaországi adatoktól, a hosszabb ideje fennálló RA esetén (átlag 12,5 év) 18% volt a rokkantak aránya [190]. Egy hollandiai mintában a munkaképes korú RA betegek magasabb hányada volt aktív munkában, mint hazánkban [191]. Svédországban a betegek 37%-a volt rokkantnyugdíjas a kiindulási 2%-hoz képest [192].

Az aktív dolgozó RA betegek munkából kiesése lényeges tényező, amely egy Egyesült Királyságbeli felmérés szerint egy év alatt átlagosan 39 nap volt [193]. Németországban Merkesdal és munkatársai 234 munkaképes korú RA beteg bevonásával végzett kérdőíves felmérése alapján az átlag 8 éve RA betegeknél az éves betegállomány 14-17 nap volt [194]. Egy további szempont kiemelése is fontosnak tűnik. A betegséggel összefüggő munkaképesség

csökkenés felmérése során leggyakrabban a betegállomány és a rokkantnyugdíj kerül figyelembevételre, a munkahelyről nem hiányzó, aktív dolgozó RA beteg munkaképessége is csökkent lehet, ha betegsége miatt kevesebbet illetve kevésbé hatékonyan képes dolgozni munkaidejében [195].

Az RA fennállása más területen is jelentős költség-tényező és társadalmi teher, ilyen például a hosszútávú ápolás, amelyről nagyon korlátozott szakirodalom áll rendelkezésre. Hazánkban egy 2014-ben publikált tanulmány szerzői az OEP 2012-es adatai alapján elemezték a hosszútávú ápolás adatait. Azt tapasztalták, hogy az RA betegek átlagos költsége magasabb, mint a nem-RA betegek költsége [196]. Feltételezhető hogy a hatékonyabb RA terápia a hosszútávú ápolás terén költségmegtakarításhoz vezethet. Azt hogy a hosszútávú ápolás, illetve hasonló szolgáltatások iránti igény valószínűleg növekedni fog a jövőben az is mutatja, hogy vizsgálatunkban a betegek kétharmada mindennapi tevékenységeik elvégzéséhez segítségre szorult és egy beteg kivételével ezt nem fizetett segítő, nem szociális gondozó, hanem a család, ill. a baráti kör nyújtotta számára. Bár erre nem tért ki a felmérésünk, a betegek foglalkoztatottsági adataiból feltételezhető, hogy fizetett segítő alkalmazásának személyes indokok - intimitás, bizalom - mellett anyagi korlátai is lehetnek. Ennek tükrében jelenleg szerencsésnek mondható, hogy a betegeknek kevesebb, mint egyötöde lakik egyedül, azonban ez a demográfiai (lakosság elöregedése) és társadalmi (csökken az egy háztartásban élők száma) valószínűleg változik, lehetséges, hogy több lesz az egyedül élő beteg [197].

Az RA-val összefüggő munkaképesség csökkenés más gyulladásos reumatológiai betegségekkel történő összehasonlítására korábban hazai adat nem áll rendelkezésre. Saját vizsgálatunkban SSc-ben a biológiai terápiát kezdő RA betegekéhez hasonló volt a rokkantnyugdíjasok aránya (48,8%), AP-ban kissé alacsonyabb (31,7%) értéket találtunk, az SSc betegminta életkor átlaga azonban magasabb volt, mint RA-ban és AP-ban.

6.2.1.1.14 Méltányossági kérdések

A Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint Magyarországon 2009 első felében a foglalkoztatási ráta 55,4% volt a 15-64 évesek között. Felmérésünkben a munkaképes (≤ 64 év)

korúak 31,6%-a dolgozott teljes vagy részmunkaidőben, tehát a biológiai terápiát kezdő RA betegek foglalkoztatottsága jelentősen alacsonyabb az országos átlagnál.

Vizsgálatunk azt is mutatja, hogy az utazás is jelentős probléma lehet. Az RA betegek átlag 45 km-re laknak a biológiai terápiát biztosító Arthritis Centrumtól, segítők hiányában a közlekedés nehezítettsége akadálya lehet akár az adekvát terápiához való hozzáférésnek is, mivel mentőszállítást összesen 4 beteg vett igénybe a vizsgálatunkat megelőző 12 hónapban. Ha figyelembe vesszük, hogy társadalombiztosítás által támogatott otthoni szakápolást mindössze egy beteg kapott, ez is azt mutatja, hogy az RA betegek segítése elemi szükségleteikben elsősorban a családra hárul.

A felsőfokú végzettségűek aránya magas volt mind a saját RA felmérésünkben, mind egy hasonló módszertannal készült hazai vizsgálatban 20,7% illetve 29,8% [157]. Azaz minden 5. ill. 3. beteg főiskolát vagy egyetemet végzett. Felmerül a kérdés, mennyire egyenlő eséllyel jutnak el az RA betegek a különböző szintű ellátóhelyekhez (jelen esetben Arthritis Centrumokhoz), a magasabb iskolázottság mennyiben jelent esetleg előnyt a szakellátóhelyek közötti mobilitásban, a különböző terápiás lehetőségekről történő információk megszerzésében, mérlegelésében, elfogadásában.

6.2.1.1.15 A rheumatoid arthritis vizsgálatok korlátai

A vizsgálat korlátai között elsősorban a keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatok módszertani korlátai említhetők. Vizsgálatunk korlátai között tartjuk számon, hogy nem reprezentatív mintán, illetve nem az összes Arthritis Centrum részvételével készült. A kérdőíves felmérés retrospektív jellegéből adódóan előfordulhatnak pontatlanságok a válaszokban.

6.2.2 Arthritis psoriatica - biológiai terápiás és anélküli vegyes betegcsoport, keresztmetszeti felmérés, 2007-2008

Vizsgálatunk eredményét korábbi közleményeink tartalmazzák részletesen, ebben a fejezetben a legfontosabb eredményeket tárgyaljuk [198-200].

Klinikai jellemzők és terápia

A beválogatott 183 beteg átlagos életkora 50,1 (12,9) év, közülük 105 nő (57,4%) volt. A betegek átlagos életkora a diagnózis felállításakor 30,7 (9,8), illetve 40,9 (13,3) év volt, a psoriasis illetve az AP esetében. Az ízületi gyulladás lokalizációja szerint leggyakoribb az axialis forma (52,2%) volt. A betegek 92,3%-nak bőrtünetei is voltak a felmérés időpontjában, az átlagos PASI index 6,5 (10,1) enyhe betegség súlyosságot jelez. A nem axialis betegek esetén mér 4,0 (6,4) és az axialis 8,8 (12,) érték szignifikánsan különbözött ($p=0,001$). A psoriasis leggyakoribb formája a plakk típusú (69,9%) volt. Mintánkban a biológiai kezelést kapó betegek aránya 6%, ebből 4,4% AP illetve 2,6% psoriasis indikációban került alkalmazásra. Fontos kiemelni, hogy a kezelőorvosok további 40 betegnél (22%) javasolnák a biológiai kezelés megkezdését, ami a jelenleg biológiai kezelést kapó betegekkel együtt már a betegek közel 30%-át jelenti. (Részletesen lásd: 1., 2. és 3. táblázat.)

Betegség-költség

Az AP betegséghez kapcsolódó teljes költség 1,39 millió (1,89) Ft./beteg/év volt. A legnagyobb költség a rokkantnyugdíjazás indirekt költsége volt (49,2%). Ezt követte a biológiai terápiák költsége, ami a teljes költség 18,1%-át tette ki. A direkt egészségügyi költség 469 ezer Ft./beteg/év volt, a teljes költség 33,7%-a. Az indirekt költség 726 ezer Ft./beteg/év, a teljes költség 52,1%-a. Összesen 77 (42,1%) beteg került kórházi felvételére, a kórházi felvételek átlagos száma 0,6 (0,9) volt. Magas volt a rokkantnyugdíjasok aránya, a betegek 81%-a (148 beteg) munkaképes korú, a rokkantnyugdíjasok száma 58 (31,7%) volt. A betegek közül 62 (33,9%) dolgozott teljes állásban és 22 (12,0%) részmunkaidőben.

6.2.2.1 Megbeszélés: arthritis psoriatica

6.2.2.1.1 Betegség-aktivitás és funkcionális állapot

A betegség-aktivitás perifériás ízületi érintettség esetén közepes volt (DAS28 alapján), axiális megjelenés esetén magas volt (BASDAI alapján). Mintánkban az átlagos DAS28 pontszám 4,7, ez az érték közepes betegség-aktivitásnak felel meg az EULAR beosztás szerint [198, 199]. A betegek funkcionális állapota károsodott, amit az emelkedett HAQ pontszám (1,0) jelez.

6.2.2.1.2 Általános és betegség-specifikus életminőség

A betegek életminősége csökkent, mind a generikus EQ-5D (0,47) mind a betegség-specifikus PsAQoL (7,7) mércék szerint. Az AP betegek életminősége EQ-5D-val mérve jelentősen rosszabb, mint az általános lakosságé, a különbség 0,37. Korcsoportos bontásban is elvégeztük az összehasonlítást, minden korcsoportban szignifikánsan rosszabb az AP betegek életminősége. Legnagyobb különbség, 0,47 a 45-54 éves korcsoportban volt megfigyelhető. Ez a különbség igen jelentős életminőség csökkenésre utal az AP betegek esetén, hiszen a 0,47 az EQ-5D index teljes értéktartományának megközelítőleg egyharmada. (Az EQ-5D értéktartomány a -0,594-től 1-ig terjed.) A betegek közel fele „nagyon rossz” vagy „rossz” állapotba sorolható életminősége alapján, és mindössze a betegek kevesebb, mint tizedének az egészségi állapota mondható jónak. Korábban, hazai EQ-5D eredmények nem álltak rendelkezésre AP-ban.

6.2.2.1.3 Az életminőség, betegség-aktivitás és funkcionális állapot kapcsolata

Az életminőség és funkcionális állapotot leíró változók (EQ-5D, PsAQoL és HAQ) szenzitivitását és kapcsolatát vizsgáltuk. Elemeztük, hogy ezek a változók milyen kapcsolatban állnak a betegség-súlyosságát leíró különböző faktorokkal (kórházi felvétel, rokkantság, segédeszköz használat vagy otthoni ápolás igénybe vétele). Ezután megvizsgáltuk, milyen kapcsolat figyelhető meg a funkcionális állapot, az életminőség és a betegség-aktivitás között, illetve ezek a változók milyen kapcsolatban vannak más, a betegek állapotát leíró mércékkel (betegség-fennállás, betegség-aktivitás, orvos véleménye VAS, beteg véleménye VAS). A három vizsgált változó kapcsolatát a betegség-súlyosságát leíró faktorokkal a 7. táblázat tartalmazza. A súlyosabb állapothoz mindhárom mérce esetében, mindig szignifikánsan magasabb érték tartozott. Standardizált különbségek a PsAQoL-nál voltak a legnagyobbak.

7. táblázat Az arthritis psoriatica betegség-súlyosságát természetes módon leíró csoportok közötti különbségek

Természetes faktorok (betegszám)		AP		
		EQ-5D	PsAQoL	HAQ
Kórházi felvétel az elmúlt évben	Igen (77)	0,39 (0,38)	9,51 (6,40)	1,14 (0,73)
	Nem (106)	0,53 (0,31)*	6,43 (5,32) *	0,85 (0,70) *
	SÁK**	0,41	0,53	0,41
Rokkantság	Igen (45)	0,35 (0,35)	10,67 (5,23)	1,32 (0,70)
	Nem (138)	0,51 (0,34)*	6,77 (5,92)*	0,85 (0,69)*
	SÁK**	0,46	0,68	0,67
Segédeszköz használat	Igen (53)	0,32 (0,35)	11,21 (5,79)	1,19 (0,73)
	Nem (130)	0,53 (0,33)*	6,31 (5,48)*	0,87 (0,70)*
	SÁK**	0,64	0,88	0,46
Otthonápolás igénybe vétele	Igen (69)	0,26 (0,35)	12,62 (5,01)	1,52 (0,67)
	Nem (114)	0,59 (0,27)*	4,76 (4,36)*	0,63 (0,52)*
	SÁK**	1,11	1,0	1,54

*szignifikáns $p < 0,05$ (Mann-Whitney U teszt)

**standardizált átlagos különbség

A korrelációs elemzés azt mutatja, hogy mind az EQ-5D, mind a HAQ, mind a betegség-specifikus PsAQoL pontszám között erős kapcsolat ($> 0,5$) volt megfigyelhető (8. táblázat). Megvizsgáltuk azt is, hogy a különböző, klinikai állapotot leíró mércék milyen szoros kapcsolatban vannak az életminőséggel és a funkcionális állapottal. A betegség-aktivitás, a beteg és az orvos véleménye VAS skálák közepesen erős vagy erős kapcsolatban álltak a vizsgált változókkal. A betegség-fennállás és a bőrtünetek csak gyenge kapcsolatot mutattak az életminőséggel és a funkcionális állapottal.

8. táblázat A korrelációs elemzés eredménye; arthritis psoriatica főbb mércék

Változók	Korrelációs koefficiens		
	EQ-5D score	PsAQoL	HAQ
PsAQoL (0-20)	-0,73*	-	0,64*
HAQ (0-3)	-0,71*	0,64*	-
Betegség-fennállás – AP (évek)	-0,14	0,15*	0,18*
Betegség-fennállás – psoriasis (évek)	-0,11	0,07	0,04
DAS28	-0,46*	0,46*	0,52*
BASDAI (0-100 mm)	-0,69*	0,62*	0,59*
Beteg általános VAS (0-100 mm)	-0,63*	0,52*	0,50*
Beteg fájdalom VAS (0-100 mm)	-0,68*	0,54*	0,54*
Orvos általános VAS (0-100 mm)	-0,44*	0,37*	0,39*
EQ VAS (0-100)	0,42*	-0,41*	-0,39*
PASI (0-72)	-0,13	0,12	0,21*

*szignifikáns korreláció $p < 0.05$

Kiemelés: erős kapcsolat a Cohen féle beosztás szerint

6.2.2.1.4 Az egészségi állapotot meghatározó változók

A HAQ és az életminőség (EQ-5D) összefüggésével AP betegségben kutatásunk előtt a szakirodalomban egy 202 fős, angliai mintán végzett megfigyelés eredményét publikálták. Bansback és munkatársai eredményei szerint 1 HAQ pontszám romlásával az EQ-5D index 0,31 értéket csökkent [201].

Felmérésünk szerint, az AP-ban használatos és általunk vizsgált jellemzők, mércék közül HAQ pontszám áll a legszorosabb kapcsolatban a betegek általános életminőségével EQ-5D kérdőívvel mérve (-0,681), amely erős korrelációnak tekinthető. Regresszió elemzésünk szerint 1 HAQ pontszám romlás az EQ-5D index 0,33 csökkenésével jár együtt.

Ezt az összefüggést az igen gazdag RA szakirodalommal összehasonlítva azt tapasztaljuk, hogy RA-ban 1 HAQ pontszám romlása az EQ-5D index 0,20-0,37 romlásával jár együtt [202-205] [206]. Az egészségügyi közgazdaságtani elemzések során, így RA-ban is, az életminőség és az adott betegség fontos jellemzője – jelen esetben a HAQ – közötti kapcsolat fontos eleme a költség-hasznossági modell-számításoknak. Az RA betegek bevonásával végzett korábbi (2004-es) felmérésünk szerint ugyanez az érték 0,282 volt, a kapcsolat magyarázó ereje ($R^2=0,425$) a közepesnél kissé gyengébb [207]. AP-ben eredményünk szerint az életminőség romlása kis mértékben nagyobb a HAQ pontszám emelkedésével, és a kapcsolat is kissé erősebb ($R^2=0,463$), mint RA-ban. Azt mondhatjuk, hogy AP-ben a HAQ pontszám hasonlóan

jól jelzi az életminőség alakulást, mint RA-ban, és a kapcsolat erőssége is hasonló. Ennek az összefüggésnek a bizonyítása lehetővé teszi az AP-nál sokkal kiterjedtebb RA szakirodalom ezzel kapcsolatos eredményeinek felhasználását az AP kutatások során.

A HAQ után AP-ban - axiális érintettség esetén - a BASDAI korrelált a legszorosabban az EQ-5D pontszámmal (-0,653). Regresszió elemzésünk szerint BASDAI egységnyi romlása az EQ-5D index 0,01 csökkenésével jár együtt ($R^2=0,426$). Ha a BASDAI mellé bevonjuk a HAQ indexet az életminőséget magyarázó változók közé, akkor a lineáris összefüggés magyarázó ereje növekszik. A két változó az életminőség változás 57%-át ($R^2=0,571$) magyarázza. Az AP betegek psoriasis a PASI index-el mérve, enyhe fokú volt [199].

A betegség-specifikus életminőség (PsAQoL) is a HAQ pontszámmal (0,619) és a BASDAI index-szel (0,614) van a legszorosabb korrelációban. A két változó együttesen a betegség-specifikus életminőség változás 70%-t magyarázza. A HAQ és a BASDAI index együttesen mind a betegség-specifikus mind a generikus életminőséget jól előrejelzik.

Korábbi hazai kutatások eredményei szerint a DAS jelzi legérzékenyebben a betegség aktivitását AP-ben és szoros összefüggést mértek a HAQ pontszám és a beteg illetve az orvos véleménye között [208, 209]. A két kutatás célkitűzéseiben és módszereiben jelentősen eltért egymástól, ezért csak részben hasonlíthatók össze az eredmények. Ujfalussy és mtsai. felmérésük során a BASDAI indexet nem vizsgálták az aktivitást leíró mércék között, illetve az aktivitást mérő változókat a beteg illetve az orvos véleményéhez viszonyították. Saját vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy betegek életminőségét mely változók írják le a legjobban. Eredményeink szerint is a DAS28 index szoros kapcsolatban van a betegek életminőségével, azonban a HAQ pontszám illetve a BASDAI még szorosabb összefüggést mutat. Megállapítható, hogy a vizsgálatok eredményei nem mondanak ellent egymásnak.

6.2.2.1.5 A betegséggel összefüggő költségeket meghatározó tényezők elemzése

Igen kevés szakirodalmi adat található az AP költségekre vonatkozóan egész Európában, kutatásunkat megelőzően nem ismertük az AP-hez kapcsolódó betegség-terhet, a költségeket befolyásoló tényezőket. Vizsgálatunkban a betegek AP diagnózis felállításakor életkora gyenge negatív korrelációt (-0,157) mutatott a költségekkel. Ez azt jelenti, hogy minél korábbi

életkorban kezdődik a betegség, annál nagyobb költséggel jár. A fő költség csoportokat megvizsgálva, a nőknél szignifikánsan magasabbak voltak a direkt nem-egészségügyi költségek. Ennek oka az volt, hogy a nők 2,5-szer gyakrabban vettek igénybe informális segítséget. Az indirekt költségek is magasabbak voltak a női betegekénél, de az eltérés nem volt szignifikáns. A nemzetközi adatok szerint is magasabbak a költségek nőknél. Huscher és munkatársai szerint a saját zsebből fizetett egészségügyi költségek aránya magasabb volt nőknél [210]. Norvégiában a nőknél nagyobb a rokkant nyugdíjasok aránya, ami magasabb indirekt költséget jelent [211]. Az életkor, betegek neme, iskolai végzettség, családi állapota és a költségek között nem volt szignifikáns kapcsolat.

Vizsgáltuk, hogy a különböző, a betegség-súlyosságát leíró változók milyen szoros kapcsolatban vannak a betegséggel összefüggő költségekkel. A nemzetközi illetve a hazai eredményekkel való összehasonlítás miatt, az elemzésből kizártuk a biológiai terápiát kapó betegeket. A direkt egészségügyi költségek és a HAQ közötti korrelációs kapcsolat erőssége gyenge (0,22), a teljes költség és a HAQ között pedig a közepesen erős (0,47) kapcsolatot figyeltünk meg. A lineáris összefüggés szerint, a HAQ pontszám romlásával a direkt egészségügyi költségek 58 ezer Ft.-tal, a teljes költség pedig 886 ezer Ft.-tal nő. A HAQ a teljes költség változásának mintegy 22%-t magyarázza.

Az arthritis típusa összefüggést mutat a költségekkel. Ahol polyarticularis szimmetrikus formában jelentkezik az arthritis, a teljes költség 568 ezer Ft.-tal magasabb évente ($p=0,044$), mint ott, ahol nem ebben formában jelentkezik. Ugyanennek a két betegcsoportnak a direkt egészségügyi költségeiben nem volt szignifikáns különbség. Az eltérés hátterében az indirekt költségek közti különbség áll, ugyanis a polyarticularis szimmetrikus formában a rokkant nyugdíjas betegek aránya 36,3% szemben a nem polyarticularis szimmetrikus forma 23,6%-os arányával. A legnagyobb költségeltérés az arthritis mutilans esetében volt megfigyelhető. Ebben a formában a teljes költség átlagosan mintegy 1,0 millió Ft.-tal, a közvetlen egészségügyi költség pedig 355 ezer Ft.-tal volt magasabb, mint a nem mutilans forma esetében. Azonban az alacsony esetszám (13 betegnél jelölte meg a kezelőorvos a mutilans formát) miatt a különbség nem volt szignifikáns. Az eltérés hátterében az áll, hogy mutilans forma esetében magas a rokkant nyugdíjasok (45%) és a biológiai kezelést kapó betegek aránya (18%). Egy megjelenési forma, a mono- vagy oligoarticularis arthritis – esetében ellenkező előjelű költség különbséget tapasztaltunk. Vagyis ebben a formában alacsonyabb volt, mint a direkt egészségügyi, mind a teljes költség, mint azoknál a betegekénél, akiknél nem volt jelen ez a forma. A különbség 0,35 -1,20 millió Ft., mindkét költség kategória esetében szignifikáns ($p<0,001$). Az AP és RA

összehasonlítása során figyelembe kell vennünk, hogy az RA költség-hatékonysági számításai gyakran a funkcionális állapot (HAQ) és a költségek között meglévő kapcsolaton alapulnak [203, 212]. Általában a HAQ pontszám alapján képzett kategóriákhoz rendelnek megfigyelésen alapuló költséget, vagy a HAQ pontszám és a költségek közötti lineáris kapcsolatot használják a költségek előrejelzéséhez. Hasonló összefüggést AP-ben eddig még nem publikáltak, a modellszámítások során az RA-ban megfigyelt lineáris összefüggést alkalmazták [201, 213]. Vagyis azzal a feltételezéssel éltek, hogy ugyanakkora HAQ pontszámhoz, ugyanakkora költség tartozik mind AP-ban, mind RA-ban. Az AP költség-hatékonysági modellekben felhasznált, RA-ban megfigyelt [167] összefüggés szerint a direkt egészségügyi költségek és a HAQ pontszám között a lineáris kapcsolat magyarázó ereje a közepesnél gyengébb ($R^2=0,27$), a HAQ pontszám változásával a költségek megközelítőleg 180 ezer Ft-tal emelkednek. RA betegségben ismerünk hazai publikált eredményt a HAQ pontszám és a költségek közötti lineáris kapcsolatáról [207]. RA-ban a HAQ és a teljes költség illetve a direkt egészségügyi költség közötti lineáris kapcsolatok gyengék ($R^2=0,09$ és $R^2=0,04$).

6.2.2.1.6 Arthritis psoriatica terápia és méltányossági kérdések

A betegek iskolázottsági szintje magasabb, mint a Magyarországi lakosságra jellemző érték. A 183 AP beteg közül a főiskolát vagy egyetemet végzettek aránya (25%) magasabb a hasonló korcsoportra jellemző országos 14%-nál. [197] Ha összevontuk a betegeket felsőfokú végzettséggel rendelkezők, illetve nem rendelkezők csoportba, akkor azt láttuk, hogy a betegek állapota tendenciaszerűen jobb (PASI kivételével) magas iskolai végzettség esetében, míg a költségek alacsonyabbak. Habár szignifikáns különbséget csak a vértessüllyedés, beteg véleménye a betegségről és a PsAQoL esetében lehetett kimutatni.

6.2.2.1.7 A vizsgálat korlátai

A vizsgálat korlátait egyrészt a keresztmetszeti vizsgálatok módszertani korlátai jelentik. Másrészt abból adódnak, hogy a felmérés elsősorban az AP betegségekre irányult, a psoriasisra, különösen a súlyos psoriasisra vonatkozóan, amely eseteket a bőrgyógyászati osztályokon kezelnek, kevesebb információval rendelkezünk.

6.2.3 Systemás sclerosis, keresztmetszeti felmérés, 2007

Vizsgálatunk eredményét korábbi közleményünk tartalmazza, ebben a fejezetben a legfontosabb eredményeket tárgyaljuk [214].

Klinikai jellemzők

A beválogatásra került 80 betegből átlagos életkora 57,4 (9,6) év, a nők száma 72 (90,0%) volt. Közülük 60 (75%) ill. 20 (25%) beteg tartozott a limitált cutan (lcSSc), illetve a diffúz cutan (dcSSc) csoportba, a betegség-fennállás átlag 6,2 (7,2) év illetve 6,2 (4,8) év volt, 5 (6,3%) betegnél 2 évnél rövidebb ideje diagnosztizálták a betegséget. Szervi érintettségre vonatkozóan gasztrointesztinális, szív/tüdő/vese és mozgásszervi tünetek 65 (81%), 77 (96%), 76 (95%) betegnél fordultak elő, és 11 (13%) betegnek volt daganatos betegsége. (Részletesen lásd: 1., 2. és 3. táblázat.)

Betegség-költség

A teljes betegség-költség átlag 2,41 (1,61) millió Ft./beteg/év volt, az átlagos direkt egészségügyi, direkt nem egészségügyi, az indirekt költségek rendre 825 ezer, 232 ezer, 1,35 millió Ft./beteg/év (34,3%, 9,7%, 56%). Mindhárom költség-kategória magasabb volt a dcSSc betegekénél, a különbség rendre 572 ezer, 254 ezer és 825 ezer Ft./beteg/év. A direkt költségek vonatkozásában a különbség szignifikáns ($p=0,005$). Az utazási költségek is jelentős tételnek bizonyultak, ezek tették ki a direkt nem-egészségügyi költségek valamivel több, mint felét (125 650 t/beteg/év). Mentőszállítást 8 (13,3%) lcSSc beteg vett igénybe átlag 5,3 (5,3) alkalommal az elmúlt 12 hónap folyamán, lakóhelyük távolsága a centrumtól átlag 91,3 (55,1) km, a dcSSc csoportban 6 beteg, átlag 11,3 (7,9) alkalommal, lakóhelyük távolsága 151,4 (63,1) km.

6.2.3.1 Systemás sclerosis: megbeszélés, következtetések

Kutatásunk az első felmérés Európában, amely SSc megbetegedésnek mind a közvetlen, mind a közvetett költségeit vizsgálta. Az EScSG Activity Index szoros korrelációt mutatott

mindegyik költség-kategóriával, a betegség súlyosságát mérő Disease Severity Scale (DSS), a HAQ és az S-HAQ pedig a direkt költségekkel. (9. táblázat)

9. táblázat A klinikai jellemzők és a költségek közötti korreláció, rho értékek

Változók	Direkt költség	Indirekt költség	Teljes költség
SSc fennállása, évek	-0,09	0,08	0,05
Módosított Rodnan skin score (0-51)	0,06	-0,12	-0,07
EScSG* Activity Index (0-10)	0,23*	0,23	0,28
Disease Severity Scale (DSS) (0-4)	0,29	-0,01	0,14
- általános egészség	0,06	0,08	0,14
- peripherias vascularis	0,20	0,23	0,26
- bőr	-0,06	-0,09	-0,10
- ízület/ín	0,11	0,06	0,11
- izom	0,21	0,08	0,18
- gyomor-bélrendszer	0,24	-0,04	0,10
- tüdő	0,19	0,11	0,01
- szív	0,08	0,01	0,06
- vese	0,05	-0,19	-0,12
HAQ-DI (0-3)	0,33	-0,07	0,08
S-HAQ (0-3)	0,36	-0,04	0,11
Raynaud tünet VAS (0-3)	0,12	0,00	0,08
Bőrfekély az ujjakon VAS (0-3)	-0,05	0,01	0,00
Gyomor-bélrendszer VAS (0-3)	-0,14	-0,04	-0,03
Tüdő VAS (0-3)	0,02	0,10	0,14
Általános betegség súlyosság VAS (0-3)	-0,05	0,14	0,09
EQ-5D index (-0.594-1)**	0,17	-0,16	-0,04
EQ VAS (0-100)**	-0,30	0,21	-0,35

* European Scleroderma Study Group (EScSG) activity index, a magasabb érték jobb egészségi állapotot jelent.

** A magasabb érték jobb egészségi állapotot jelent.

*** A szignifikáns korrelációk bold számokkal jelölve.

A dcSSc alcsoportba sorolható betegek ellátásának költsége magasabb volt, mint a lcSSc alcsoportba sorolható betegeké, a közvetlen költségek különbsége szignifikánsnak bizonyult. A legnagyobb különbség az utazási költségek terén mutatkozott, mivel a dcSSc alcsoportba tartozó betegek sokkal gyakrabban vettek igénybe mentőszállítást és ezen betegek kórházi és informális ellátási költségei is meghaladták az lcSSc alcsoportba tartozó betegek hasonló költségeit.

6.2.3.1.1 *Betegség költséget meghatározó tényezők: összehasonlítás a rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica betegségekkel*

A meghatározó költség-tényezők elemzése során azt tapasztaltuk, hogy SSc-ben a betegség-aktivitás szignifikánsan meghatározza mind a közvetett mind a közvetlen költséget. Ez eltér attól, amit az eddig bemutatott két betegségnél találtunk: RA-ban nem a betegség-aktivitás, hanem a funkcionális állapot (HAQ) függ szorosan össze a költségekkel (biológiai terápia nélküli betegek esetén), AP-ban pedig a betegség altípusa (szimmetrikus polyarticularis, arthritis mutilans) és kevésbé erősen a funkcionális állapot (HAQ) határozza meg a betegség-költségeket. Ezzel szemben SSc-ben a betegség-súlyosság, rokkantság (DSS, S-HAQ és HAQ mércékkel mérve) és a betegek egészségi állapotuktól alkotott véleménye (VAS-al mérve) esetén csak a közvetlen költségek között mutatható ki szignifikáns korreláció. A perifériás vaszkuláris tünetek súlyossága és a közvetett költségek között pedig szignifikáns a korreláció. Elemzésünk szerint a költségek nem függenek a betegség-fennállás időtávjától, azonban a mintánkba nagyrészt olyan betegek kerültek beválogatásra, akik esetén a betegség már hosszú ideje fennállt. Felmérésünkben azon betegek aránya, akik a korai betegség-stádiumban (<2 év) voltak, csak 6,3% volt. A megbetegedés első 2-5 évében a betegek jelentős százalékában súlyos szervi elváltozások (vese, szív, tüdő) következnek be, ezért a diagnosztikai és terápiás költségek jelentősen megemelkednek a betegség első éveiben és a szervkárosodások miatt jelentkező költségek a legjelentősebb költségek a betegség későbbi szakaszában [215, 216].

6.2.3.1.2 *Betegség-költség: nemzetközi összehasonlítás*

Korábban az SSc költségét Európában 3,1 milliárd euró/év összegűre becsülték (775 milliárd Ft. 2006, MNB), az Egyesült Államokból és Kanadából származó adatok alapján [217]. Az Egyesült Államokból és Kanadából származó költség-adatok alapján a fejlett európai országok SSc költségére talán egy jó első becslés állítható fel, mivel az egészségügyi és más tételek (pl. közlekedés) költségei között nincsenek nagyon lényeges eltérések. Azonban más országokban, például Magyarországon (Cseh Köztársaságban, Lengyelországban, Szlovákiában) az egység-költségek különbözőek, az átlagos nettó jövedelem sokkal alacsonyabb, ezért alacsonyabb SSc-

vel összefüggő költségek várhatók. Ezek a különbségek jelentősen befolyásolhatják az SSc betegség-költségére tett becsléseket európai szinten.

Kanadában, Bernatsky és mtsai. 457 SSc betegre kiterjedő betegség-költség vizsgálatot végeztek, a Canadian Scleroderma Research Group's registry adatainak felhasználásával. Az általuk beválogatott betegek átlagos életkora minimálisan alacsonyabb (55,1 vs. 57,4 év), a betegség-fennállás ideje magasabb (átlagosan 10,5 vs. 6,2 év) és a dcSSc alcsoport aránya magasabb (40,5% vs. 25,0%) volt, mint a saját magyarországi mintánkban [217]. A kanadai kutatók által közölt magasabb összes költség (12 585 euró/beteg/év) igazolja hipotézisünket (3,21 millió Ft.). Saját eredményeinkhez hasonlóan, a kanadai mintában is a dcSSc alcsoport költsége magasabb volt az lcSSc alcsoporténál, a különbség 3801 euró/beteg/év volt (0,95 millió Ft.). Mind a kanadai mind a magyarországi mintában a dcSSc és az lcSSc alcsoport betegség-költség aránya azonos volt: 1,3. A kanadai mintában az éves átlagos betegség-költség erősen összefüggött a fiatalabb életkorral, és a magyarországi mintával megegyezően, a nagyobb betegség-súlyossággal és a rosszabb egészségi állapottal.

Mindkét országban a gyógyszeres terápia és a hospitalizáció átlagos költségei voltak a legfontosabb közvetlen költség elemek, azonban az összegek különbözőek voltak. Kanadában a gyógyszerköltség 1074 euró (268,5 ezer Ft.), a hospitalizáció költsége 1540 euró (385 ezer Ft.); Magyarországon a gyógyszerköltségek átlagosan 98,75 ezer Ft./beteg/év, a hospitalizáció költsége 680 ezer Ft./beteg/év volt. A kanadai felmérés nem terjedt ki az utazási költségek számszerűsítésére, amely költségtényező igen jelentős közvetlen nem egészségügyi költségnek bizonyult a magyarországi felmérés során.

A teljesítmény költség (indirekt költség) számszerűsítését a kanadai kutatás során más módszerrel végezték, mint a magyarországi kutatás során, ez vezetett ahhoz, hogy a munkából való kiesés költsége a kanadai mintában alacsonyabbnak adódott, mint a magyarországi mintában (0,91 vs. 1,35 millió Ft./beteg/év). A kanadai vizsgálatban a betegeket kérdezték meg, hány napot nem tudtak dolgozni és a költségszámításhoz a kanadai, korra és nemre egyeztetett, átlagos fizetett és nem fizetett napi munkaórával számoltak ezekre a napokra. Ezzel szemben vizsgálatunkban a fizetett munkaerőpiaci munkát a beteg foglalkoztatottsága alapján vettük figyelembe (rokkantnyugdíjas, részmunkaidőben dolgozik, SSc miatti betegállomány), a nem fizetett munkákra vonatkozóan pedig megkérdeztük a betegeket, heti hány órában vették

igénybe más személy segítségét a mindennapi tevékenységek elvégzéséhez. A nem fizetett munkaidő kiesés költsége - az informális ellátás költsége, azaz annak az időnek a költsége, amelyet során családtagok vagy mások betegápolással vagy más betegséggel kapcsolatos teendőkkel töltöttek – sokkal magasabb volt Kanadában, mint Magyarországon 1,38 millió vs. 62 ezer Ft./beteg/év. A jelentős különbség magyarázataként elképzelhető, hogy a két mintában eltérő mértékben vették igénybe a betegek a rokkantsági nyugdíjat és az informális ellátást – erre nézve nem ad részletes információt a kanadai tanulmány. A foglalkoztatottság, az egészségügyi szolgáltatások igénybevétele valamint a két minta esetén az egység költségek közvetlen összehasonlítása is szükséges lenne a különbség okainak pontos feltárásához. Azonban, az adatok alapján lehetséges összehasonlítás is jól mutatja, hogy az észak-amerikai költségek közvetlenül nem transzferálhatók valamennyi európai országba. Ez mutatja a helyi költség-adatok fontosságát.

Ha a gyulladásos reumatológiai megbetegedéseken belül, azonos országban összehasonlítjuk az SSc és az RA költségterhét, akkor a kanadai adatok azt mutatják, hogy az SSc megbetegedés átlagos betegség-költsége magasabb – az RA esetén a költség 10 459, míg az SSc esetén költség 12 585 euró/beteg/év) [217, 218]. Ez az eredmény megegyezik a magyarországi tapasztalatokkal is, az SSc megbetegedéssel összefüggő költségek magasabbak az RA és a PsA betegség-költségénél Magyarországon. A két ország betegség-költség adatainak összehasonlítása alapján feltehető, hogy az SSc költsége magasabb, mint az RA költsége, habár a költséges biológiai terápiák egyre nagyobb fokú használata az RA terápiájában az elmúlt években, feltehetőleg csökkenteni fogja a kutatás idején megfigyelt költség-különbséget.

6.2.4 A közép súlyos és súlyos psoriasis betegek egészségi állapottal összefüggő életminőséggel és az élethosszal kapcsolatos szubjektív várakozásainak elemzése; keresztmetszeti felmérés 2013

Vizsgálatunk eredményét közleményeink tartalmazzák részletesen, ebben a fejezetben a legfontosabb eredményeket tárgyaljuk [219-223].

Klinikai jellemzők

Hazai felmérésünkben 200 beteg vett részt, az átlagos életkor 51 év (13), betegség-fennállás 22 (11) év, a nők aránya 68 % volt. A betegek közül 36-an nem kaptak szisztémás terápiát (NST), 61-en tradicionális szisztémás (TST), 103-an pedig biológiai szisztémás terápiában (BST) részesültek. A betegség-fennállás az NST 17,8 (11,5) év, TST 23,1 (12,1) év a BST betegek esetén pedig 22,7 (11,3) év volt. A BST alcsoportba tartozó betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak, mint az NST alcsoportba tartozók, átlagosan 49 (12) és 56 (13) évesek. A BST és TST alcsoportba tartozó betegek esetén a betegség-fennállás szignifikánsan hosszabb volt, mint az NST betegeknél (NST vs. TST $p=0,036$, NST vs. BST $p=0,028$) Részletesen lásd: 1., 2. és 3. táblázat.

A 200 beválogatott beteg közül 57 esetben állt fenn AP, 65%-uk férfi, átlagéletkoruk 54,3 év (11,6), az átlagos betegség-fennállás 23,4 év (12) volt. A betegek 77%-a munkaképes korú volt, azonban mindössze 10 beteg (18%) dolgozott teljes munkaidőben. A mintában leggyakrabban előforduló klinikai típusok a krónikus plakkopsoriasis (79%), körömpsoriasis (49%) és a fejbőrpsoriasis (47%) voltak. A felmérés időpontjában a betegek közül 12-en (21%) nem részesültek szisztémás terápiában (nem kap kezelést vagy lokális terápia, NST), 18-an (32%) tradicionális szisztémás terápiában (TST) és 27-en (47%) biológiai szisztémás terápiában (BST) részesültek.

Az iráni felmérésünkbe 62 beteg került beválogatásra, az átlagos életkor 40 év (17), betegség-fennállás 14 év (11), a nők aránya 24 % volt. A mintában biológiai szisztémás terápiában részesülő beteg nem volt.

Általános és betegség-specifikus életminőség

A fontosabb vizsgált jellemzők a 10. táblázatban kerültek feltüntetésre (átlag/szórás). Jól látható, hogy a BST betegek betegség-aktivitása és életminősége a legjobb a vizsgált alcsoportokban ($p < 0.01$). A legnagyobb életminőség csökkenés azon betegek esetén volt mérhető, akiknél a psoriasis a nyakon és/vagy dekoltázs területén volt megfigyelhető.

10. táblázat A beválogatott 200 középsúlyos és súlyos psoriasis beteg fő klinikai jellemzői

Vizsgált jellemzők	Összes beteg N=200 átlag (szórás)	NST N=36 átlag (szórás)	TST N=61 átlag (szórás)	BST N=103 átlag (szórás)
PASI index	8 (10)	18 (11)	11 (10)	2 (5)
DLQI pontszám	6 (7)	12 (6)	10 (8)	2 (4)
EQ VAS	62 (21)	55 (20)	59 (17)	70 (22)
EQ-5D pontszám (-0,594 -1)	0,69 (0,3)	0,65 (0,3)	0,62 (0,3)	0,75 (0,3)
Beteg VAS (0-100 mm)	35 (33)	60 (30)	49 (31)	18 (25)
Orvos VAS (0-100 mm)	23 (28)	58 (24)	34 (28)	7 (14)
Éves költség (millió Ft.)	2,5 (2,3)	0,3 (0,5)	0,6 (1,1)	4,4 (1,5)

Az 57 arthritis psoriaticával társuló középsúlyos és súlyos psoriasis beteg EQ-5D index átlaga 0,48 (0,4), az EQ VAS átlag pedig 57,6 (21) volt. Az EQ-5D kérdőív fájdalom/rossz közérzet, mozgékonyság, szokásos tevékenységek, szorongás/lehangoltság és önellátás dimenzióiban rendre a betegek 84,2%, 80,7%, 66,1%, 64,9% és 31,6% jelzett problémát. A DLQI pontszám átlag 9,3 (7,7), a PASI index átlaga pedig 12,4 (11,5) volt. A VAS-n a betegek szignifikánsan rosszabbra értékelték psoriasis betegségük aktivitását az orvosokhoz képest (47,9 vs. 35,5, $p < 0,001$). A betegeket 3 alcsoportra bontottuk az alkalmazott terápiák szerint, a vizsgált jellemzők átlagát és szórását tüntettük fel (11. táblázat). Az általános életminőség (EQ-5D) tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a 3 csoport között, azonban a TST és BST csoportok rendre jobb DLQI, PASI és betegség-aktivitás VAS pontszámokat mutattak ($p < 0,001$).

11. táblázat Életminőség és betegsúlyosság eredmények terápiás alcsoportonként; az arthritis psoriaticával társuló középsúlyos és súlyos psoriasis esetén

Átlag (szórás)	Összes beteg (N=57)	NST (N=12)	TST (N=18)	BST (N=27)
EQ-5D (-0,59-1)	0,48 (0,4)	0,57 (0,4)	0,40 (0,3)	0,49 (0,4)
EQ VAS (0-100)	57,6 (21)	50,9 (22,6)	57,5 (15,6)	58,5 (23,1)
DLQI (0-30)	9,3 (7,7)	14,3 (5,8)*	13,1 (7,5)*	4,4 (5,5)*
PASI (0-72)	12,4 (11,5)	22,4 (12,6)*	15,3 (9,8)*	6 (7,7)*
Beteg által értékelt psoriasis aktivitás VAS (0-100)	47,9 (32,8)§	68,1 (23,9)*	59,8 (30,1)*	30,9 (29,8)* §
Szakorvos által értékelt psoriasis aktivitás VAS (0-100)	35,5 (29,6)§	61,7 (22,2)*	47,6 (28,2)*	15,4 (18)* §

NST: nincs szisztémás kezelés, TST: tradicionális szisztémás kezelés, BST: biológiai szisztémás kezelés. * Kruskal-Wallis teszt $p < 0,05$. § Wilcoxon-féle előjeles rangpróba $p < 0,05$. EQ-5D és EQ VAS esetén az alacsonyabb pontszám, DLQI, PASI és a betegség-aktivitás VAS esetén a magasabb pontszám rosszabb egészségi állapotra utal.

Az iráni felmérés betegei esetén az átlag EQ-5D, EQ VAS, DLQI és PASI pontszám 0,62 (0,37), 60,18 (27,26), 10,19 (6,46) és 12,94 (8,28) volt. Az életminőség terén a nők és a férfiak között nem volt szignifikáns különbség. A körömpsoriasis mutatta a legnagyobb életminőség csökkenést, EQ-5D, EQ VAS és DLQI mércékkel mérve, azonban a hatás nem volt szignifikáns. Azok a betegeknek, akiknek fejbőrpsoriasis van szignifikánsan nagyobb a betegség-súlyossága a többi típusú psoriasisban szenvedő beteghez képest (PASI=16,27, $p=0,013$). Az életminőség szignifikánsan rosszabb volt azoknál a betegeknek, akiknél több testtájékon is jelentkezett psoriasis. Szignifikánsan rosszabb életminősége volt azoknak a betegeknek, akiknél a psoriasis a nyak/dekoltázs területén jelentkezett, EQ-5D, EQ VAS és DLQI mércékkel mérve. A karokon/lábakon jelentkező psoriasis esetén is alacsonyabb EQ-5D és magasabb PASI pontszámot (0,46 and 16,54) figyelhattunk meg.

Betegség-költség

A BST betegek terápiás költsége is jelentősen magasabb, mint az a másik két alcsoportnál tapasztaltuk. Vizsgálatunk az ötödik olyan felmérés a szakirodalomban amely BST alcsoport betegségterhét vizsgálta, ezek között is saját felmérésünk a legnagyobb esetszámú. Az átlagos teljes költség 2,64 millió Ft./beteg/év (2,42 millió Ft.), ennek a 86 %-a direkt költség. A legfontosabb költségtényező a BST (átlagosan 2,092 millió Ft./beteg/év). Az átlagos költség az egyes terápiás csoportokban szignifikánsan különbözik, az NST 623 ezer Ft. (1,19 millió

Ft.), a TST 681 ezer Ft. (1,17 millió Ft.) és a BST csoportban 4,50 millió Ft. (1,71 millió Ft.)/beteg/év, ($p < 0,001$) [219].

Az 57 AP-vel társuló közép súlyos és súlyos psoriasis beteg társadalmi nézőpontból számolt egy betegre eső éves átlagköltség 2,56 millió Ft., melyből 1,93 millió Ft. (75%) direkt egészségügyi-, 102 ezer Ft. (4%) direkt nem egészségügyi és 527 ezer (21%) pedig indirekt költség. A teljes költség 70,9%-a, vagyis a direkt egészségügyi költségek 94%-a a biológiai terápiához kapcsolódó költség (1,81 millió Ft./beteg/év). A második legjelentősebb költségelem a psoriasis miatti rokkantnyugdíjazás következtében kiesett jövedelem indirekt költsége (506 ezer Ft./beteg/év), amely a teljes költség 19,8%-áért tehető felelőssé. A NST, TST és BST alcsoportok egy betegre jutó éves átlagköltsége 493 ezer Ft., 513 ezer Ft. és 4,84 millió Ft. volt. A BST betegek direkt költsége 3-20-szor, indirekt költsége pedig 3-4-szer magasabb a másik két csoportnál. A három csoportban rendre a teljes költséghez képest a direkt költségek aránya nő, míg az indirekteké csökken.

Az egészséggel összefüggő és az élettartással kapcsolatos szubjektív várakozások

Felmértük a betegek jövővel kapcsolatos szubjektív várakozásait is, az élettartam, életminőség és a terápia eredményével kapcsolatosan is [221]. Megkérdeztük a betegeket arról, hogy mit gondolnak, mennyi ideig fognak élni és hogy milyen életminőséget várnak maguk számára a különböző életkorokban, idősebb korokban. Az egészséggel összefüggő életminőség várakozásokat az EQ-5D kérdőívvel mértük fel a különböző elképzelt életkorokban, azaz 60, 70, 80, és 90 éves korban. A kérdőívet úgy szerkesztettük meg, hogy arra az életkorra a kérdés nem vonatkozott, amelyet a beteg már megélt. A kérdőív ezen kérdéseire 167 értékelhető választ kaptunk, az eredményeket a 12. táblázatban tüntettük fel.

6.2.4.1 Psoriasis, megbeszélés és következtetések

6.2.4.1.1 A psoriasis mércék szenzitivitása és korrelációja

A nemzetközi szakirodalomban több olyan keresztmetszeti vizsgálatot találhatunk, amelyek különféle életminőség mércékkel, pl. DLQI, short form 36 (SF-36), az AP, mint psoriasis mellett előforduló komorbiditás életminőségre gyakorolt hatását elemezték [224-226]. Ezek a közlemények azonban nem kizárólag közép súlyos és súlyos psoriasis betegekkel foglalkoztak,

és habár legtöbbször képeztek mintán belüli alcsoportokat a bőrtünetek súlyossága alapján, de nem közöltek önállóan életminőség eredményt a közepsúlyos és súlyos betegcsoportról, így nem teszik lehetővé az összehasonlítást a mi eredményeinkkel.

Felmérésünk eredménye szerint a három terápiás alcsoport (NST, TST, BST) között az általános életminőség tekintetében nincs szignifikáns különbség. A bőrtünetekre specifikus DLQI és a betegség-súlyosságot mérő PASI pontszámok azonban egyértelműen a BST alcsoport jobb betegség-specifikus életminőséget mutatták. A PASI index és a DLQI pontszám között erős korreláció figyelhető meg ($r_s = 0.81$, $p < 0.05$), alcsoport megkülönböztető képességük is igen jó. Azonban ezek korrelációja az EQ-5D-hez közepes, a DLQI esetén -0.48 , a PASI index pedig -0.43 Spearman's korrelációt mutat, mindkettő szignifikáns ($p < 0.05$). Eredményeink megerősítik más szerzők ezzel kapcsolatos közléseit [227, 228]. Ennek oka az lehet, hogy az EQ-5D fontos tényezőket, például a bőrtünetek elhelyezkedéséből adódó különbségeket és a betegség okozta stigmatizációt nem tudja kellő szenzitivitással mérni.

Vizsgálatunk az első, amely bizonyítékokat szolgáltatott arról, hogy azoknak a betegeknek szignifikánsan rosszabb az életminősége, akiknek a psoriasis bőrtünetei, a ruhával nem fedett, látható bőrfelületen helyezkedik el. A legnagyobb életminőség veszteség azoknál jelentkezett, akiknél a psoriasis a nyakon és a dekoltázs területén volt, ezt követte az alkar és az arc. Hazai felmérésünk eredményeit az iráni felmérés eredményei is megerősítették.

Kutatásunk talán legfontosabb eredménye, hogy az eddigi legtöbb, összesen sikerült tíz olyan változót sikerült azonosítani, amelyek az EQ-5D és DLQI lehetséges prediktorai és az EQ-5D variancia 48,8%-át magyarázzák (ANOVA $p < 0.001$). Ez 17,7%-kal több annál, amit megelőzően a nemzetközi szakirodalomban közöltek [220]. Ezek a változók: a nem, a psoriasis megbetegedés fennállás hossza (év), tenyéri-talpi psoriasis, AP, krónikus plakkopsoriasis, fejbőrpsoriasis, otthonápolás igénybevétele és háziorvosi vizit psoriasis miatt, az elmúlt egy hónapban, valamint kórházi felvétel psoriasis miatt az elmúlt 12 hónapban,

6.2.4.1.2 A betegek szubjektív várakozásai

Ezzel a módszerrel már közöltek kutatási eredményeket holland és magyar szerzők, amelyek esetén általános populáció illetve rheumatoid arthritis betegek kerültek bevonásra [229-231]. A betegek élettartamukkal kapcsolatos szubjektív várakozásainak felmérése azt mutatja, hogy a férfiak $2,73 \pm 11,14$ évvel több várható élettartamot, ezzel szemben a nők $5,23 \pm 9,34$ évvel kevesebb élettartamot várnak, mint az életkor és nem illesztett statisztikai élettartam. Az eredmény szignifikáns ($p < 0,05$). Ha megvizsgáljuk, hogy milyen tényezők fennállása játszhat szerepet az élettartam alulbecslésében, akkor azt látjuk, hogy azok a betegek várnak rövidebb élettartamot a statisztikai átlagnál, akiknél a psoriasis tenyér-talpi megjelenése figyelhető meg, illetve inverzpsoriasis, PsA, és a fejbőrpsoriasis áll fenn ($-4,01$, $-3,01$, $-2,67$, $-1,65$ év). Ezek közül azonban statisztikailag csak a fejbőr érintettségének hatása szignifikáns. Azokon a betegeken kívül, akiknél 4 vagy több altípusa is fennáll a psoriasisnak, és akik a kérdőíves felmérés idején kezdték a biológiai terápiát a többi beteg jövőbeni, egészségi állapotával kapcsolatos várakozásai nagyon alacsonyak voltak. Az átlag és a szórás értékeit a következő táblázat tartalmazza. (12. táblázat) Az életkor, az EQ-5D, EQ VAS, DLQI pontszám és a PASI index valamint a szubjektív élettartam között statisztikailag gyenge/közepes korreláció mutatható ki.

A betegek életminőségükkel kapcsolatos szubjektív várakozásai a következőket mutatják. A mintánkba beválogatott betegek 73%-, 97%-, 99%- és 100%-a volt 60, 70, 80 és 90 év alatti. Az erre a kérdésre választ adók aránya az életkor előrehaladtával csökkent. Azok a betegek, akik szubjektív várakozásuk szerint az adott, kérdésben szereplő, életkorban már várhatóan nem élnek (feltételezett nem-túlélők) nem is válaszoltak azokra a kérdésekre. A szubjektív élettartam válaszok alapján a feltételezett túlélők a jövőbeni EQ-5D pontszámaikat 60 és 90 éves koruk között a következőképpen jelezték előre: $0,59 \pm 0,46$, $0,48 \pm 0,41$, $0,42 \pm 0,41$, és $0,2 \pm 0,47$. Megemlítendő, hogy a feltételezett túlélők korra és nemre standardizált populációs átlaghoz képest pozitív EQ-5D pontszám eltérést jeleztek minden életkorban. A feltételezett nem-túlélők pedig, EQ-5D értékei negatívan térnek el a populációs átlagtól, és ez így van még 60 éves korukban is. Ezt az eredményt támasztja alá az a tény is, hogy a szubjektív élettartam várakozások szignifikáns közepes pozitív korrelációt mutatnak a várt EQ-5D pontszámmal minden jövőbeni életkorban. Az egészséggel összefüggő életminőség szubjektív várakozások szerinti csökkenése a legkifejezettebb az EQ-5D mobilitás, fájdalom/diszkomfort dimenzióiban

volt mérhető minden vizsgált életkorban. A férfiak minden jövőbeni életkorban magasabb életminőséget várnak korra és nemre standardizált populációs átlaghoz képest, ez azonban csak a 60 éves korra szignifikáns ($p=0,005$). A betegek jelenlegi egészségi állapota és az életminőséggel kapcsolatos (EQ-5D pontszám és EQ VAS) jövőbeni várakozások között közepesen erős pozitív korreláció áll fenn, és csak gyenge inverz összefüggés mutatható ki a bőrgyógyászati végpontokkal (DLQI pontszám és PASI index).

A betegek a kérdőíves felmérést követő 6 hónapban átlagosan $0,1 \pm 0,23$ EQ-5D pontszám javulást várnak ($p < 0,001$) amely megfelel a klinikailag minimálisan fontos különbségnek, amely Shikier és mtsai. szerint $0,09$ EQ-5D [232]. A betegek 37%-a várt az életminőségében javulást, 13%-uk várt romlást és a betegek 49%-a nem vár semmiféle változást az EQ-5D egyik dimenziójában sem az öt közül a következő 6 hónapban. A nők illetve azok a betegek, akiknél inverzpsoriasis illetve tenyér-talpi proriasis áll fenn, és akiknél súlyosabb a psoriasis várnak nagyobb fokú javulást. Azok a betegek, akiknél az első biológiai kezelés a kérdőíves felmérés idején kezdődött $0,18 \pm 0,24$ EQ-5D pontszám javulást várnak. Ez a javulás reálisnak tűnik az ezzel kapcsolatos RCT-k alapján [233, 234].

12. táblázat Szubjektív és statisztikai várható élettartam és életminőség közép- és súlyos psoriasisban

Vizsgált jellemzők	N (%)	Szubjektív élettartam	Statisztikai élettartam	Különbség: szubjektív-statisztikai	Jelenlegi EQ-5D	6 hónap múlva várt EQ-5D pontszám	Különbség: várt - jelenlegi EQ-5D pontszám
Teljes mintaelemszám	167	76,21 (10,92)	75,82 (4,05)	0,39 (11,21)	0,71 (0,30)	0,81 (0,24)	0,10 (0,23)^a
Klinikai altípusok*							
Krónikus plakko-psoriasis	107 (64%)	75,75 (10,82)	75,89 (4,08)	-0,14 (11,15)	0,65 (0,30)	0,77 (0,26)	0,13 (0,25) ^a
Inverz-psoriasis	15 (9%)	74,53 (10,19)	77,55 (4,38)	-3,01 (8,69)	0,61 (0,33)	0,89 (0,18)	0,28 (0,33) ^{a,b}
Körömpsoriasis	59 (35%)	73,93 (11,18)	75,52 (3,86)	-1,59 (11,09)	0,63 (0,31)	0,76 (0,26)	0,13 (0,23) ^a
Fejbőrpsoriasis	59 (35%)	74,71 (11,34)	76,36 (4,29)	-1,65 (11,57) ^b	0,64 (0,29)	0,75 (0,29)	0,10 (0,21) ^a
Psoriatic arthritis	48 (29%)	74,06 (10,32)	76,73 (3,60)	-2,67 (10,32)	0,51 (0,34)	0,70 (0,31)	0,19 (0,29) ^{a,b}
Tenyér-talpi psoriasis	9 (5%)	73,89 (8,85)	77,90 (3,36)	-4,01 (8,44)	0,48 (0,31)	0,75 (0,20)	0,27 (0,22) ^b
Aktuálisan megfigyelhető klinikai altípusok száma**							
0 (tünetmentes a felmérés idején)	47 (28%)	77,49 (11,61)	75,40 (4,15)	2,09 (11,99)	0,87 (0,23)	0,92 (0,14)	0,05 (0,18)
1	28 (17%)	78,43 (10,29)	76,11 (3,65)	2,32 (10,93)	0,71 (0,26)	0,79 (0,22)	0,08 (0,25)
2-3	70 (42%)	75,89 (10,32)	75,36 (4,16)	0,53 (10,42)	0,67 (0,29)	0,80 (0,23)	0,13 (0,23) ^a
≥4	22 (33%)	71,68 (11,35)	77,80 (3,55)	-6,12 (10,65) ^a	0,49 (0,33)	0,66 (0,36)	0,17 (0,28) ^a
Jelenlegi terápia^{§§}							
Lokális	17 (10%)	76,76 (8,02)	76,16 (4,28)	0,61 (7,41)	0,64 (0,34)	0,91 (0,16)	0,26 (0,33) ^a
Tradicionális szisztémás (TST)	40 (24%)	76,55 (11,25)	76,17 (4,22)	0,38 (12,14)	0,65 (0,29)	0,72 (0,23)	0,07 (0,19) ^a
Biológiai szisztémás (BST)	94 (56%)	76,51 (12,61)	75,36 (4,00)	1,15 (12,92)	0,76 (0,28)	0,84 (0,22)	0,08 (0,21) ^a
Az első biológia terápia a felmérés idején indult	14 (8%)	73,43 (7,06)	76,88 (3,65)	-3,45 (6,20) ^a	0,59 (0,34)	0,77 (0,37)	0,18 (0,27) ^a

a: Wilcoxon signed-rank teszt $p < 0.05$; b: Mann-Whitney U vagy Kruskal-Wallis teszt $p < 0.05$.

*Több altípus együttes előfordulása is lehetséges. § Azoknak a betegeknek a várható élettartama hosszabb lehet az átlagnál, akik magasabb iskolázottságúak és jövedelműek, az elemzés során ezt nem vettük figyelembe. Ezek a betegek esetleg kevésbé illetve nem becsülték felül a várható élettartamukat.

** Két betegnek guttate illetve erythrodermic psoriasis volt.

§§ Két beteg nem részesült terápiában a felmérés idején.

6.2.4.1.3 *Az arthritis psoriaticaval társuló közép súlyos és súlyos psoriasis betegségek felmérése*

Minden 5. közepesen súlyos vagy súlyos psoriasis betegnél idővel AP is kialakul [235]. Klinikai jelentőségét elsősorban az ízületi tünetek időben történő felismerése, a bőrgyógyászat és reumatológia együttműködése révén a multidiszciplináris megközelítés erősítése, valamint az egyszerre két klinikai manifesztációban hatásos szisztémás kezelés lehetősége képezi. Eredményeink azt mutatják, hogy a kórkép jelentős általános életminőség-csökkenéssel jár (EQ-5D átlag 0,48), a betegek több mint kétharmada jelzett problémát az EQ-5D fájdalom/rossz közérzet, mozgékonyság és szorongás/lehangoltság dimenzióiban. Az 57 beteg EQ-5D átlaga közel megegyezik egy korábbi, hazai, 183 AP beteg részvételével történt felmérés (6.2.2 fejezet) átlagával (0,47), jóllehet ebben a vizsgálatban csak a betegek mindösszesen 6%-a kapott biológiai terápiát [199]. Az 57 vizsgált beteg életminősége az EQ-5D indexszel mérve szignifikánsan rosszabb a hazai ízületi érintettséggel nem járó közép súlyos és súlyos psoriasis betegekhez képest ($n=143$, EQ-5D átlag 0,77 $p<0,001$), mind pedig az életkorban illesztett lakossági átlaghoz viszonyítva (0,81, $p<0,001$).

Önállóan a psoriasis vagy az AP betegségterhével számos kutatást találhatunk, azonban ismereteink szerint a nemzetközi szakirodalomban csak egy korábbi, kizárólag közép súlyos és súlyos psoriasis mellett előforduló AP költségeit vizsgáló kutatást közöltek [236]. Az AP mellett bármilyen súlyosságú bőrtünetekkel rendelkező betegeket is beválasztva további két olyan közleményt találtunk, amelyek direkt vagy összes költség adatot közölnek az AP-val asszociált betegcsoportra [237, 238].

Dániában 2006 és 2010 között 55 AP-val társult közép súlyos vagy súlyos, etanercept kezelésben részesülő psoriasis beteg átlagköltsége 10,4 millió Ft./beteg/év volt [236]. A teljes költség 83,5%-áért a biológiai terápia a felelős, 11,2%-a pedig munkából való kiesés miatti indirekt költség [236]. A közleményből nem derül ki, hogy az ízületi tünetekhez kapcsolódóan felmerülő direkt egészségügyi költségeket figyelembe vették-e. Az indirekt költségeknél az AP és a psoriasis miatti munkából való kiesés költségeit határozták meg. A mi kutatásunk BST csoportjában az egy betegre jutó éves átlagköltség 4,8 millió Ft./beteg/év, tehát sokkal alacsonyabb, mint Dániában, az indirekt költségek aránya pedig magasabb (17%). A különbséget feltételezhetően a Dániában magasabb átlagos jövedelem, a vizsgált betegek

átlagosan 8 évvel fiatalabb életkora, és a teljes munkaidőben foglalkoztatottak nagyobb aránya (69%) magyarázzák [236]. Rendkívül alacsonynak számít, hogy kutatásunk 57 betege közül mindössze 18% dolgozott teljes munkaidőben, tekintve, hogy a minta 77%-a munkaképes korú.

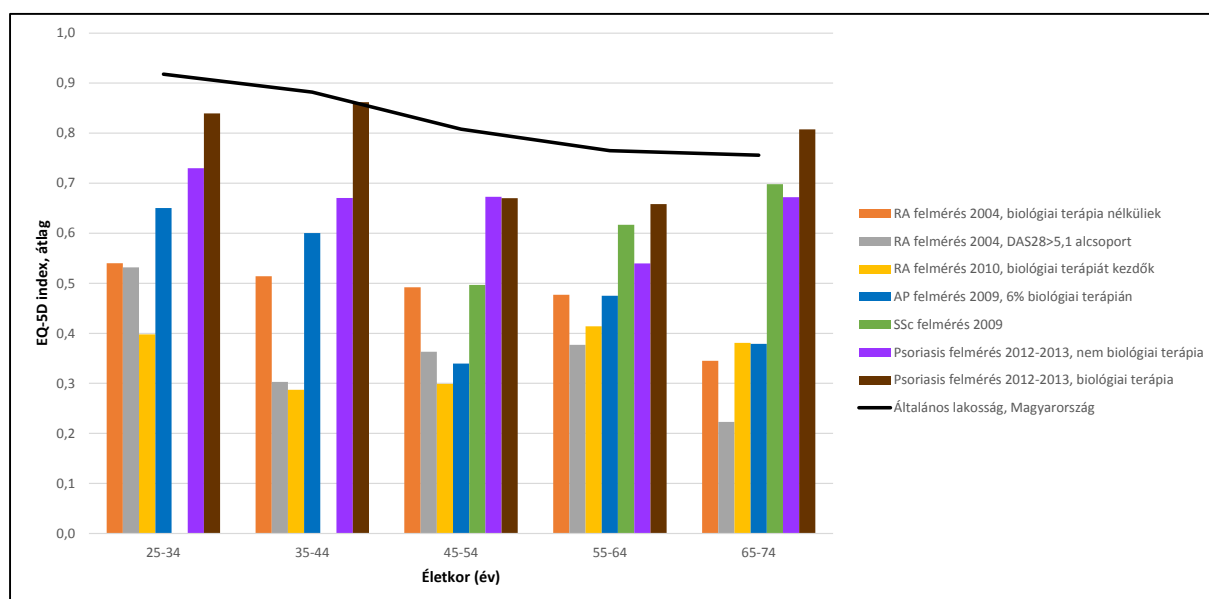
Kutatásunk korlátai közé tartozik, hogy a betegszám alacsony. Valószínűsíthető, hogy azokat a betegeket, akiknek ízületi tünetei súlyosabbak, mint bőrtünetei, elsősorban reumatológusok gondozzák, és ebben az indikációban kapnak szisztémás kezelést, így ők alulreprezentáltak a mintában. Az életminőséget és betegség-súlyosságot nem mértük ízületi tünetekre specifikus mércével (DAS28, BASDAI). Ugyanakkor az EQ-5D kérdőív nem specifikusan a psoriasisal összefüggő állapotot, hanem az általános egészségi állapotot vizsgálja, melyet a páciens különböző betegségei, beleértve a psoriasis és az AP is befolyásolhatnak. Nem gyűjtöttünk adatokat az ízületi tünetekhez kapcsolódó egészségügyi erőforrás-felhasználásokról (pl. reumatológiai vizitek, képalkotó vizsgálatok), illetve az indirekt költségeket csak a bőrtünetek miatti munkából való kiesés alapján határoztuk meg.

A költséges biológiai kezelések elterjedésével igen fontossá vált az egyes egészségügyi beavatkozások költség-hatékonyságának értékelése. Mivel az AP-val társuló psoriasis betegcsoportban a szisztémás kezelések mindkét kórképben hatásosak lehetnek, ezért egészségügyi közgazdaságtani szempontból a terápiával elérhető egészség-nyereség mérése együttesen (is) célszerű, mert azonos költségek mellett a valós egészség-haszon nagyobb lehet (kedvezőbb költség-hatékonyság), mintha csak az egyik kórképet értékeljük. Ez pedig pozitív hatással lehet a finanszírozási döntésekre.

6.2.4.1.4 Egészségi állapot és betegség-költségek összehasonlítása: rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemás sclerosis és psoriasis

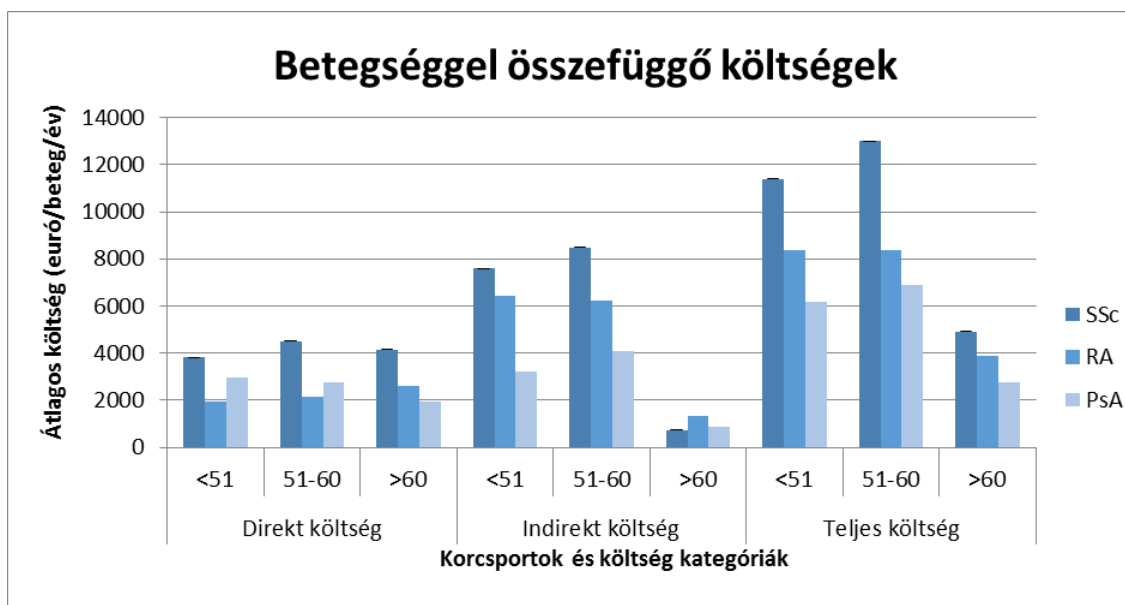
Az EQ-5D általános egészségi állapot kérdőívet mind a négy keresztmetszeti vizsgálatban alkalmaztuk. Az RA, AP, SSc és a psoriasis betegek általános életminőség értékei és a magyarországi lakossági felmérésből származó átlagérték a 10. ábrán látható.

10. ábra A betegek egészségi állapot átlagértékei (EQ-5D index) a magyarországi lakossági adatokkal való összehasonlításban, rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, systemas sclerosis és psoriasis esetén



A 25-34 és a 65-74 éves korcsoportokban az esetszám alacsony ezért ez nem került feltüntetésre az ábrán.

11. ábra A betegséggel összefüggő költségek a rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és a systemas sclerosis esetén



Az ábrán látható, hogy a betegek életminősége valamennyi betegség, és korcsoport esetén rosszabb, mint az általános lakosságé. A 2004-es RA felmérésünk esetén a DAS>5,1 alcsoportba tartozó betegek súlyosabb állapotát a rosszabb EQ-5D index is jól tükrözi, ugyanez

mondható és a 2010-es felmérés biológiai terápiát kezdő betegeiről. RA megbetegedésben az EQ-5D mérce szenzitív és az eredmény a várakozásoknak megfelelő. Ha súlyosabb a betegség, akkor rosszabb az általános életminőség. Szintén két alcsoport vizsgáltunk a psoriasis esetén is. A biológiai terápiában részesülő betegek életminősége szignifikánsan jobb, mint a tradicionális szisztémás kezelést kapó tartozó betegeké. Az EQ-5D mérce ebben az esetben is szenzitív és az eredmény a várakozásoknak megfelelő. Az EQ-5D index betegségek közötti összehasonlítása óvatosságot igényel, hiszen a különböző felmérések különböző időben készültek és a terápia is különböző volt. Az RA felmérésekben nem volt biológiai terápiával kezelt beteg szemben az AP felméréssel, amelyben a betegek 6%-a részesült biológiai terápiában a felmérés idején.

Hasonló okok miatt a költség adatok összehasonlítása során is óvatosan kell eljárni, az egyes felmérések és terápiák eltérései miatt. A 2004-es RA vizsgálatban (biológiai terápia nélküli betegek) az átlagos éves költség 1,72 millió (SD 1,55) Ft/beteg volt (2007-es költségen számolva), ami alacsonyabb az SSc költségénél. A nők aránya hasonló volt a két vizsgálatban, de a betegség-tartam RA-ban hosszabb volt (plusz 3,4 év). Az egészségügyi ellátások vonatkozásában kevesebb kórházi felvétel fordult elő. az RA csoportban (62,6% vs. 97,5%), de a betegek 88%-a szedett betegség-módosító gyógyszert (DMARD), míg SSc-ben ez az arány mindössze 32,5% volt (citosztatikumok, immunmoduláns szerek). Az RA betegek körében 2004-ben társadalombiztosítási támogatás hiányában nem volt biológiai gyógyszeres kezelés, a viszonylag költségesebb leflunomid terápia 21%-nál fordult elő. Kevesebb RA beteg volt rokkantnyugdíjas (35,3% vs. 48,8%). Az AP betegség-költsége (biológiai terápiát a betegek 6%-a kapott) is alacsonyabb volt az SSc költségénél (1,39 millió Ft./beteg/év, 2007), a kórházi felvételek (42,1%) és a rokkantnyugdíjasok (24,6%) aránya is alacsonyabb volt AP-ban, mint SSc-ben vagy RA-ban. Mindhárom betegségben a teljes költségen belül a munkaképesség csökkenésből származó költségek (indirekt költségek) voltak a legjelentősebbek: RA 67,4%, AP 52,1% SSc 56,0%. A direkt egészségügyi költség aránya SSc-ben volt a legmagasabb: RA 18,4%, AP 33,6%, SSc 34,3%. A psoriasis esetén az átlagos költség 2,64 millió Ft./beteg/év (2,42), ennek a 86 %-a direkt költség. (Az összehasonlíthatóság érdekében a 2004-es RA keresztmetszeti vizsgálatunk költség eredményeit 2007-es árakkal/költségekkel újraszámoltuk, ezért a költség-arányok változtak.)

Az egyes terápiás csoportokban ez szignifikánsan különbözik. Azoknak a betegeknek a költsége között, akik nem részesültek illetve részesültek tradicionális szisztémás terápiában nem találtunk lényeges különbséget, ez az összeg 0,62 és 0,68 millió Ft., a biológiai terápiában részesülők éves átlagos költsége viszont 4,50 millió Ft./beteg/év [219]. Látható, hogy a biológiai terápiák megjelenése és elterjedése jelentősen megváltoztatja az egyes betegségek esetén a költségeket és a költség-struktúrát. Hazánkba a biológiai terápia a legfontosabb költség-tényező, ennek oka azonban nem kis részben az, hogy a munkaerő és a kórházi költségek igen alacsonyak, emiatt a gyógyszerköltség aránya magas.

6.3 Egészségügyi közgazdaságtani elemzések; költség-hatékonyság és költségvetési hatás

Az egészségügyi közgazdaságtani elemzések egyik fontos lépése a költségszámítás, ezt követően vetjük össze a költségeket a (klinikai) eredményekkel [198, 214, 219, 222, 239-248]. A klinikai eredmény adatok részben a 4.1. a 5.1. és a 6.1. fejezetben tárgyalt klinikai vizsgálatok elmézéséből, részben a különböző területeken végzett kutatásainkból (a 4.2., 5.2., és 6.2. fejezet) származnak.

6.3.1 A rituximab költség-hatékonyságának elemzése rheumatoid arthritisben

Vizsgálatunk eredményét közleményeink tartalmazzák részletesen, ebben a fejezetben a legfontosabb eredményeket tárgyaljuk [41, 80]. Az elemzések 2005-2006-ban készültek, a rituximab (RTX) olyan RA betegek esetén volt alkalmazható, akik nem reagálnak megfelelően egy vagy több TNF-alfa gátló terápiára, illetve nem tolerálják ezeket a szereket.

6.3.1.1 Inputok, modell leírás, köztes eredmények

Az RTX költség-hatékonyságának elemzése során először azt vizsgálatuk, hogy a rendelkezése álló terápiák (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab) klinikai hatásossága és biztonságossága között kimutatható-e szignifikáns különbség (4.1. és 5.1. fejezet). Szignifikáns különbséget nem sikerült bizonyítani (6.1.1. fejezet). Ezt követően Markov modell segítségével költség-hatékonysági elemzést végeztünk.

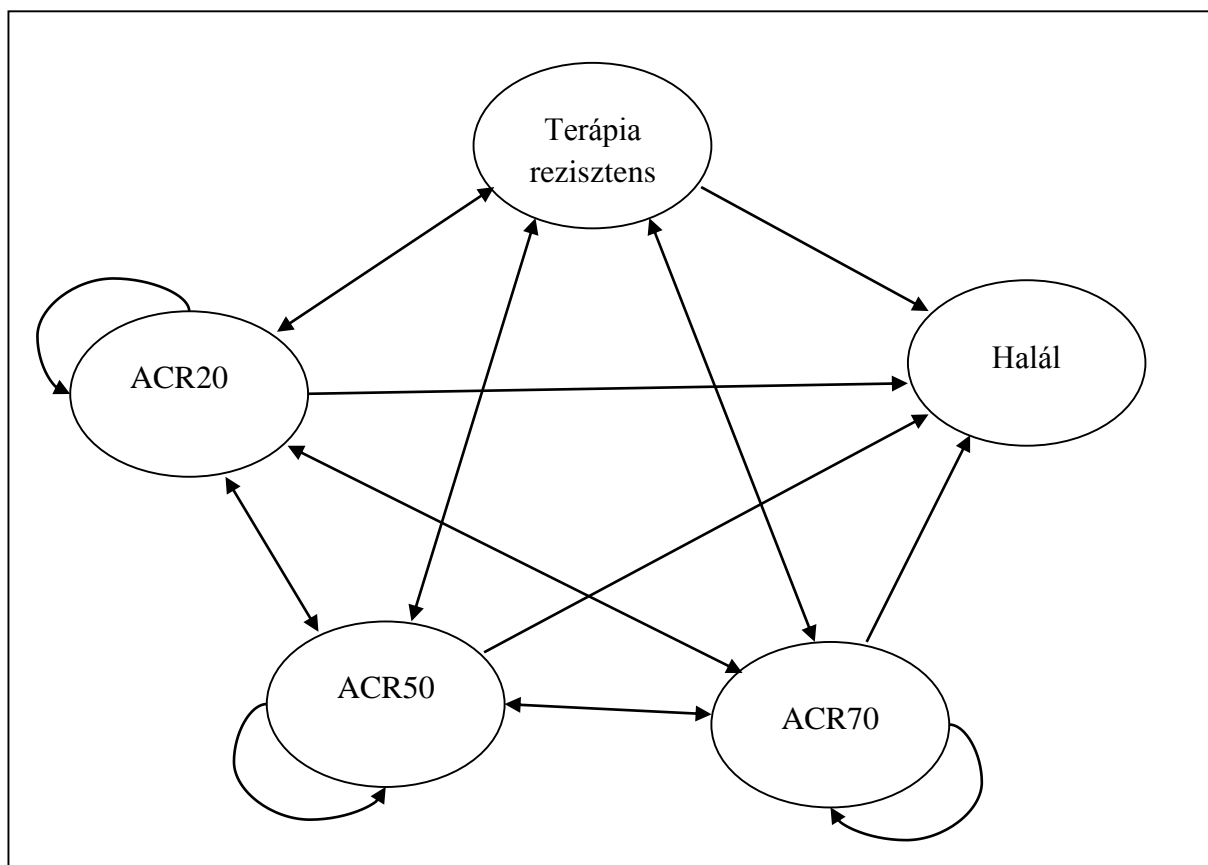
6.3.1.1.1 A Markov modell struktúrája

Elemzésünk célja, hogy összehasonlítsuk a különböző kezelési stratégiák eredményességét és költségeit a TNF-alfa gátló kezelésre nem reagáló RA betegeknél Magyarországon. A TNF-alfa gátló terápia után, 2006-ban, kevés terápiás lehetőség állt rendelkezésre: 1) másik (switch) TNF-alfa gátló kezelés, 2) RTX vagy 3) tüneti ellátás. Tüneti kezelésen ebben az esetben azt a

gyógyszeres terápiát vagy más beavatkozást értjük, amelyet az a beteg kap, akiknél a DMARD kezelés nem bizonyult hatékonynak (illetve tolerálhatónak), aki ezután az irányelvnek megfelelően TNF-alfa gátló kezelésben részesült, amely kezelés szintén nem bizonyult számára hatékonynak (illetve tolerálhatónak), és aki ezt követően RTX terápiában részesült, amely nem bizonyult hatékonynak (illetve tolerálhatónak,) számára.

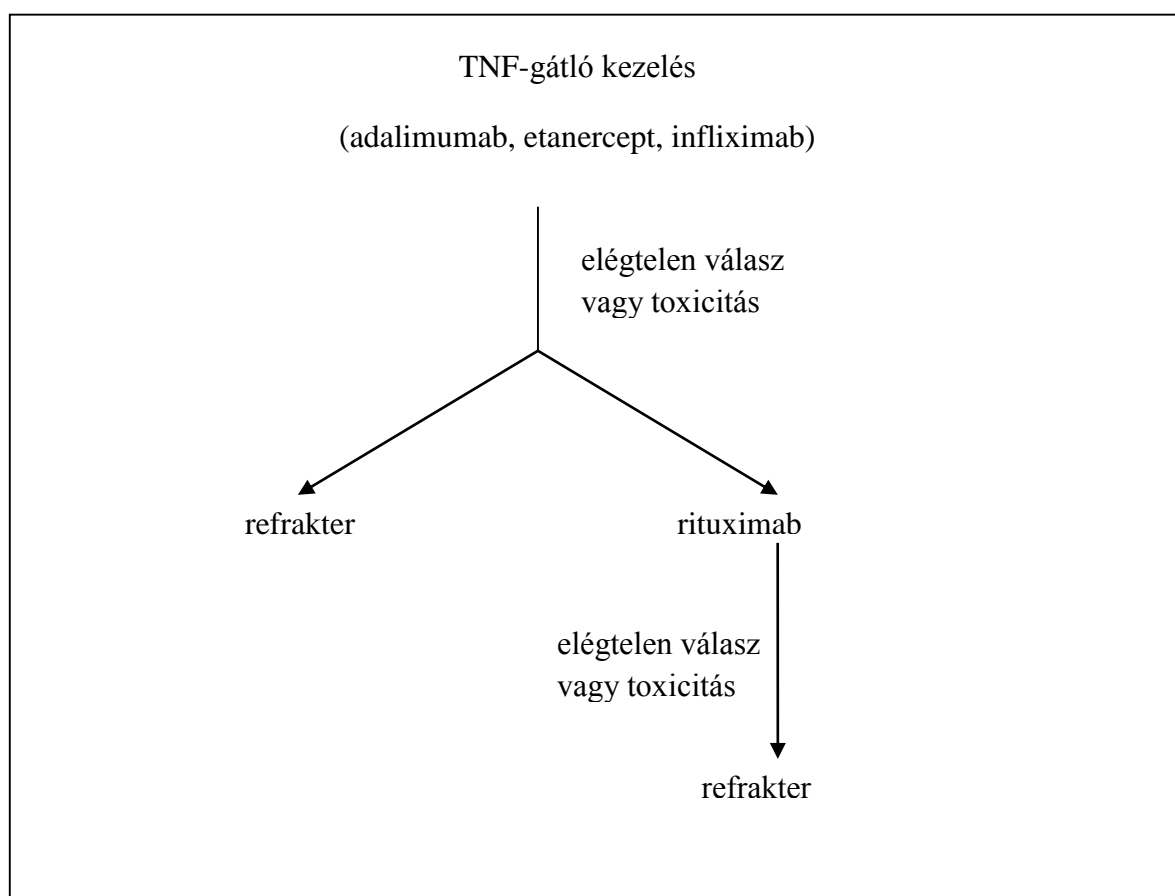
A különböző kezelési stratégiákat Markov modellel hasonlítottuk össze. A modell ciklushossza 6 hónap, ami az RA vizsgálatokban (beleértve a TNF-alfa gátló vizsgálatokat is) általában alkalmazott értékelési periódusok hossza. Az modell állapotokat az alkalmazott kezelés és a klinikai válasz (ACR kritériumok alapján) határozza meg. (12. ábra). A klinikai eredmények szerint az RTX hatása 4 héttel az első infúzió után eléri maximumát, és ez a hatásereőség a későbbiekben nem nő. Ezért a modell ACR válasz szerint meghatározott állapotaiban a betegek száma a későbbi ciklusokban nem lesz nagyobb kiindulási állapotnál. Ezért nem szükséges követnünk a 3 ACR állapot közötti mozgást, elég tudnunk, mennyivel csökken az egyes állapotokban a betegek száma. Ugyanis a Markov modellnek nincs memóriája, ami azt jelenti, hogy az egyes állapotok értékelésekor nem számít, hogy melyik állapotból kerültek ide a betegek. Egy számpéldán bemutatva: tegyük fel az 1. ciklusban 20-20 beteg van az ACR20 és 50 állapotban. Az ACR20 állapotból 7-en átkerülnek a terápia rezisztens állapotba, 5 betegeknek javul az állapota és az ACR50-be kerül. Az ACR50 állapotból, pedig 6 beteg kerül olyan állapotba, hogy tüneti kezelést igényel. Ha eltekintünk az ACR állapotok közötti mozgástól: akkor az ACR20 állapotból $7+5=12$ beteg kerül a palliatív állapotba, az ACR50 állapotból pedig $6-5=1$. Végeredményben mindkét esetben ugyanannyi beteg (8 19 13) van a 2. ciklusban az egyes állapotokban.

12. ábra A Markov modell a különböző állapotai az „A” stratégia esetén: sikertelen TNF-alfa gátlás utáni RTX terápia rheumatoid arthritisben



Forrás: [41]

13. ábra A modellünkben vizsgált és összehasonlított kezelési stratégiák; TNF-alfa gátlás utáni rituximabkezelés esetén rheumatoid arthritisben



Forrás: [41]

Az elemzés elsődleges időhorizontja az élethossz. Mivel az RTX RA indikációja a vizsgálat idején új volt, és kevés a hosszú távú követéses eredmény, ezért 1, 5 és 10 éves időhorizonton is megvizsgáljuk a kezelést. A vizsgálat idején csak az RTX alkalmazási előíratában szerepelt a TNF-alfa gátló kezelésre nem reagáló RA indikációja. Elemzésünk, amely során költség-hatékonysági és költség-hasznossági elemzéseket is végeztünk, a finanszírozó szempontjából készült. A modellben több kezelési stratégiát hasonlítottunk össze:

„A” stratégia: az elégtelen TNF-alfa gátlás után 2x1000 mg rituximab kezelést adunk, methotrexat mellett. Ezután a beteg tüneti ellátást kap.

„B” stratégia: az elégtelen TNF-alfa gátlás után a beteg tüneti ellátást kap.

Költség-hatékonysági összehasonlítások:

- ACR20 válaszban töltött növekményi idő
- ACR50 válaszban töltött növekményi idő
- ACR70 válaszban töltött növekményi idő

A növekményi költség-hatékonysági hányados (ICER) számításának módja:

$$ICER = \frac{\sum Költség_{RTX} - \sum Költség_{PAL}}{\sum ACRéletévek_{RTX} - \sum ACRéletévek_{PAL}}$$

Költség-hasznossági összehasonlítás:

- QALY nyereség

A növekményi költség-hatékonysági hányados (ICER) számításának módja:

$$ICER = \frac{\sum Költség_{RTX} - \sum Költség_{PAL}}{\sum QALY_{RTX} - \sum QALY_{PAL}}$$

6.3.1.1.2 A modellben vizsgált populáció

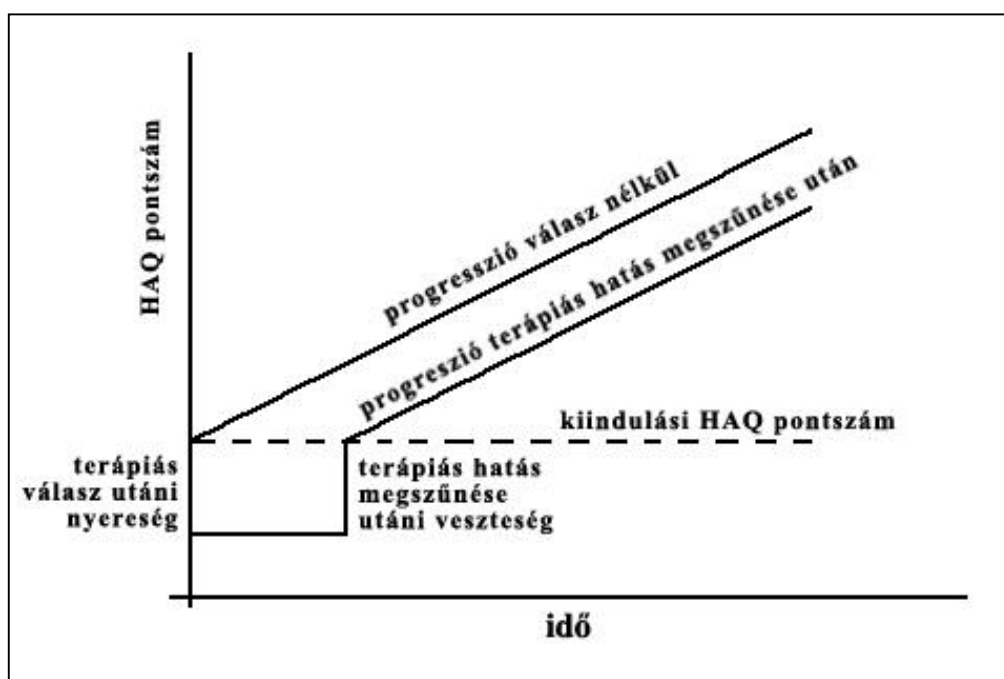
A REFLEX vizsgálatba [249] olyan aktív RA-s betegek kerültek beválogatásra, akiknek a kórtörténetében szerepelt legalább 1 eredménytelen TNF-alfa gátló kezelés: adalimumab, etanercept vagy infliximab. Ezért modellünkben követett beteg-kohorsz kiindulási jellemzőit ennek a vizsgálatnak a kiindulási populációja szerint határoztuk meg. Ezek szerint modellünkben a kezdeti állapotban a betegek átlagos életkora 52,5 év, 81% a nők aránya, az átlagos HAQ pontszám 1,9 (13. táblázat).

6.3.1.1.3 Betegség-progresszió a modellben

A betegség-progressziót a HAQ pontszám alapján vettük figyelembe. A terápia hatására a HAQ pontszám javul, majd a hatás ideje alatt ez a nyereség megmarad. A terápiás hatás elmúlása

után (1,5 év után már egy betegnél sincs terápiás hatás) a kezdeti nyereség elvész, és a betegség-progresszió üteme ettől a ponttól megegyezik a kezelés nélküli progresszió ütemével. Amennyiben nincs terápiás hatás (vagy a beteg nem kap RTX kezelést) azzal számolunk, hogy a HAQ pontszám 0,07 pontot nő évente [204]. Ez az ütem gyorsabb, mint az RA megbetegedésre általában jellemző 0,03/év progresszió, azonban esetünkben súlyos és a kezelésekre nem reagáló beteg-populációról van szó. A fenti 0,07/év értéket olyan betegeknél figyelték meg, akik nem reagáltak 2 DMARD-ra. (14. ábra) A modellünkben vizsgált populáció beválogatási feltételei megfelelnek ennek, sőt szigorúbbak (sikertelen TNF-alfa gátlás).

14. ábra Betegség-progresszió a modellben különböző kezelések és hatás mellett; TNF-alfa gátlás utáni rituximab kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén



Forrás: [41]

6.3.1.1.4 Életminőség értékelése

Az életminőséget az EQ-5D pontszámmal mérjük, ezt a HAQ pontszám alapján kalkuláltuk. A HAQ és az EQ-5D közötti kapcsolatot lineáris egyenlettel becsültük. A szakirodalomban ezt a becslési módszert kiterjedten használják az RA modellezésben.

Néhány gyakran citált eredmény ezen a területen a következő:

$$\text{EQ-5D} = 0,86 - 0,20 \times \text{HAQ} \quad [204]$$

$$\text{EQ-5D} = 0,862 - 0,327 \times \text{HAQ} \quad [203]$$

$$\text{EQ-5D} = 0,92 - 0,27 \times \text{HAQ} \quad [205]$$

Hazai felmérésünkben ismeryük a fenti függvénykapcsolatot, modellünkben ezt használtuk:

$$\text{EQ-5D} = 0,85 - 0,282 \times \text{HAQ} \quad (R^2 0,413) \quad [250]$$

A modell egyes állapotaihoz tartozó HAQ pontszámot az ACR válasz határozza meg. A kezdeti HAQ pontszám az ACR válasz mértékétől függően csökken, ennek értékét a REFLEX vizsgálatból ismerjük (13. táblázat) [251]. Ha nincs terápiás válasz, akkor az idővel a már bemutatott progresszió szerint változik a HAQ pontszám és így az életminőség.

13. táblázat HAQ pontszám és életminőség változás a terápiás választól függően; TNF-alfa gátló terápia utáni rituximab kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén

Terápiás válasz	HAQ pontszám változása	EQ5D változása (HAQ pontszámból függvényen becsült)
ACR20 (20-49)	-0,45	+0,1269
ACR50 (50-69)	-0,85	+0,2397
ACR70 (70-)	-1,11	+0,3130

6.3.1.1.5 Mortalitás figyelembevétele a modellben

Az átlagos magyar populációra jellemző mortalitási valószínűséget, a halálozási táblából (KSH) számoljuk. A modellben vizsgált populációban a nemek megoszlása eltér az átlag népességtől, ezért a halálozási valószínűséget a férfi-nő arány szerint súlyozva számoljuk. Több tanulmány szerint az RA növeli a mortalitást és ennek nagysága a HAQ pontszámtól függ. Több korábbi RA költség-hatékonysági modellben használták a HAQ pontszámot a halálozási valószínűség

becslésre. Az átváltási arány 1,33-1,77 között mozgott, ami azt jelentette, hogy a 1 HAQ pontszám változása ekkora mortalitás többletet eredményezett. Modellünkben a legkonzervatívabb arányt használjuk (1,33), hogy elkerüljük a kezelés hatására jelentkező egészség-nyereség felülbecslését. Ebben az esetben a legkisebb a QALY nyereség a kezelés eredményeként jelentkező HAQ javulás hatására [146]. Egyúttal így kisebb a modellben az RTX okozta (HAQ javulásból adódó) mortalitás csökkenés is, melyre az elemzés idején nem állt rendelkezése követéses vizsgálatból származó adat.

Modellünkben a következő módon számoljuk az RA és az átlag populáció halálozási arányszámainak egymáshoz viszonyított arányát:

$$\frac{\text{Halálozási arány}_{RA}}{\text{Halálozási arány}_{\text{átlagpopuláció}}} = 1,33^{HAQ}$$

A képlet szerint számolt mortalitási arány a HAQ pontszámtól függően 1-2,2 között változik.

6.3.1.1.6 Diszkontálás

Mind a költségeket, mind az egészség-nyereséget diszkontáltuk a hosszú távú értékeléskor, 5%-os diszkontrátát használtunk mindkét esetben. A diszkontráta érzékenységi vizsgálatát is elvégeztük, a költségekre vonatkozóan 3% és 6%-os, az egészség-nyereségre vonatkozóan 0% 3% és 6%-os rátákkal [2].

6.3.1.1.7 A modellben használt átmenet-valószínűségek

A vizsgálatunkból ismerjük az egyes kimenetekhez tartozó gyakoriságot, ezeket felhasználva számoljuk az átmenet-valószínűségeket. Abban az esetben, ha több esemény bekövetkezését vizsgáljuk, akkor Dirichlet eloszlás [252] segítségével határozzuk meg az egyes átmenet-valószínűségeket. A következő képlet szerint számoltunk, ahol i jelenti az egyes végpontokat, α pedig a gyakoriságot:

$$P_i = \frac{(\alpha_i + 1)}{\sum_i (\alpha_i + 1)}$$

Amennyiben csak egy esemény bekövetkezését (és be nem következését) vizsgáljuk a β -eloszlással [252] határozzuk meg a valószínűséget a gyakoriságból. A következő képlet szerint számoltunk, ahol i jelenti az egyes végpontokat, α a betegek számát, akiknél bekövetkezik az esemény, β a betegek számát, akiknél nem következik be az esemény:

$$P = \frac{\alpha + 1}{\alpha + 1 + \beta + 1}$$

A modellben a REFLEX vizsgálat [249] eredményeit használtuk, ugyanis ennek a vizsgálatnak a beválogatási feltételei feleltek meg az RTX terápiás javallatának RA-ban. A rövid távú hatáshoz (1. ciklus) tartozó átmeneteket a REFLEX elsődleges értékelési időpontjához (24. hét) tartozó gyakoriságok alapján számoltuk (14. táblázat). A modellben ennél két héttel hosszabb fél éves (26 hetes) ciklusokkal számolunk, azonban a valószínűség értékeket nem korrigáljuk, mert a kezelés hatásának nagysága a 24. hétnél időben nem változik, ezért feltételezésünk szerint a 26. héten is hasonló gyakoriságokkal számolhatunk. Ez pedig azonos valószínűségeket jelent. Az RTX kezelés után a klinikai javulást mutató betegek 3 állapotba kerülhetnek, amelyeket az ACR kritériumok határoznak meg. A klinikai javulást nem mutató betegeket (függetlenül attól, hogy kiestek-e a vizsgálatból) és a mellékhatás miatt kiesett betegeket úgy tekintettük, hogy a kezelés hatástalan volt náluk.

14. táblázat A modellben használt átmenet-valószínűségek számítása, rituximab kezelés után rövidtávon, REFLEX vizsgálat eredményei alapján rheumatoid arthritisben

Esemény	N (fél év)	Dirichlet eloszlás	Az állapotba kerülés valószínűsége	N (1 év)	Az állapotban maradás valószínűsége (β -eloszlás)
ACR20 (20-49)	72	73	0,2410	9	10/74=0,1351
ACR50 (50-69)	44	45	0,1485	19	20/46=0,4348
ACR70	36	37	0,1221	12	13/38=0,3421
Elégtelen válasz (de a vizsgálatban végig követték) + visszavonás elégtelen válasz miatt	93+45=138	139	0,4587	-	-
Visszavonás mellékhatás miatt	8	9	0,0297	-	-
Összesen	298	303	1	-	-

Korábban említettük, hogy nem szükséges követnünk a 3 ACR állapot közötti mozgást, elég tudnunk, mennyivel csökken az egyes állapotokban a betegek száma. Ezért az egyes ACR állapotokban két lehetőség van, a beteg marad, vagy állapota romlik és kiesik, ezért a valószínűségét β -eloszlással határozzuk meg (14. táblázat). A követéses eredmények a 48. hétre vonatkoznak, modellünkben ezért a betegek számának lineáris csökkenését feltételezve becsüljük meg, hogy hány beteg van az egyes ACR állapotokban az 52. héten. A következő közelítéssel számoltuk a betegek számát az 52. héten:

$$N_{52} = N_{48} - \frac{N_{48} - N_{26}}{48 - 26}(52 - 48)$$

N a betegszámot, az indexekben és a képletekben szereplő számok a heteket jelentik

6.3.1.1.8 A modellben használt költségek

Gyógyszerköltségek: A gyógyszerárakat (fogyasztói ár) és az éves kezelési költségeket az elemzés végzésekor érvényes árlista [253] alapján számoltuk (15. táblázat). Az adagolást az alkalmazási előíratok alapján használtuk.

15. táblázat A modellben vizsgált gyógyszerek éves költsége; TNF-alfa gátló terápia utáni rituximab kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén

Hatóanyag	Kiszerelés	Fogyasztói ár	Éves felhasználás	Éves költség
Mabthera* 500mg	1x	363 130	2x1000 mg	1 452 520
Metilprednizolon-Human 125 mg iv	1x	812	2x100 mg	1 624
Methotrexat Lachema 10 mg tabletta	100x	5 410	52x16,5 mg	4 642

* RTX

Monitorozás költsége: A biológiai terápiák monitorozásnak lépéseit a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium módszertani levele tartalmazta [254]. A vizsgálatok pontértékeit a 2006.07.01-től hatályos törzslistából az aktuális pontértékkel szoroztuk (16. táblázat). Az RTX-ről a 2005-ös módszertani levél nem rendelkezett, ezért a TNF-alfa gátlókra vonatkozó szabályok alapján becsültük a monitorozási költségeit. Az adalimumab és etanercept éves monitorozási költsége 20 267 Ft./beteg/év, az infliximabé 28 187 Ft./beteg/év. A rituximab kezelés monitorozási költségeinél a ritkább ellenőrzéssel járó adalimumab és etanercept monitorozási költségeket vesszük figyelembe, tekintettel arra, hogy az RTX kezelés 2 alkalommal történő infúzió beadást jelent.

16. táblázat A biológiai kezelések monitorozásának költségei a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium módszertani levele alapján

Monitorozás típusa	Monitorozás gyakorisága	Éves összpontszám	Éves költség (1,36 Ft./pont áron)
Vérkép, vizelet, elektrolitok	havonta	12x365	5 957
Mellkasfelvétel	6 havonta	2x923	2 511
Pulmonológiai konzílium	6 havonta	-	2x1 584*
Vérkép, vizelet, májfunkció, elektrolit, ANA, anti-DNS	kezelés előtt	1x1 688	2 296
Reumatológiai vizit	3 havonta†	-	4x1 584*
Reumatológiai vizit	9 alkalommal‡	-	9x1 584*
Összesen, adalimumab és etanercept	-	7 914	20 267
Összesen, infliximab	-	7 914	28 187

*A járóbeteg szolgáltatások finanszírozásának összege és az esetszám hányadosaként számoltuk egy vizit költségét, az ismert 2004-es adatokból (forrás: ESKI, Internetes Magyar Egészségügyi Adattár) a korábbi évek adatait figyelembe véve lineáris növekedési ütemet feltételezve ($R^2 > 0,94$) becsültük a 2006-os értékeket. Egy szakorvosi vizitre átlagosan 1584 Ft.-ot fordított a finanszírozó.

†Adalimumab, etanercept esetében.

‡Infliximab kezelés esetében 9 reumatológiai vizittel kell számolni az első évben, hiszen az infúzió beadása szakorvos felügyelete mellett történik.

Orvosi és kórházi költségek: Az RTX kezelés egészségügyi erőforrás felhasználásra (orvos fordulás, kórházi ellátás, műtétek) gyakorolt hatásáról nem állt rendelkezésünkre primer kutatási eredmény. Ezért az RTX hatására, az aktivitás és a funkcionális állapot javulásának következtében feltehetően jelentkező orvoshoz fordulás és kórházi felvétel gyakoriságának csökkenésétől eltekintünk a modellben (15. ábra). A modellben az RTX kezelés költségét így vélhetően felülbecsültük, és a valósnál magasabb költséghatékonysági hányadost kaptunk.

Modellünkben kezelési alternatívákat hasonlítottunk össze, az értékelésben költségek különbségével számolunk, ezért az egyszerűség kedvéért a palliatív ellátás nehezen meghatározható orvosi és kórházi költségét 0 Ft.-nak tekintjük. Ezt megtehetjük, hiszen az RTX kezelést kapó betegek költsége is a palliatív ellátás és a gyógyszeres kezelés költségének az összegeként adódik. Az RTX hatására jelentkező erőforrás-felhasználás csökkenéssel az adatok hiánya miatt nem számolunk, ezért a költségek különbségét a tüneti ellátás költsége nem

befolyásolja. A 15. ábra mutatja, hogy a két kezelési alternatíva költségeinek különbségét nem befolyásolja a tüneti ellátás költsége.

15. ábra Költségszámítási egyszerűsítések, amelyeket a finanszírozói nézőpont és az összehasonlító elemzés tesz lehetővé

	RTX kezelés költsége	
Kórházi ellátás, műtétek költsége	Kórházi ellátás, műtétek költsége	RTX kezelésre jelentkező költségmegtakarítás, finanszírozó nézőpont miatt nem számolunk vele, ezért a modellben a valósnál magasabb költségekkel számolunk RTX kezelés esetében
Járóbeteg ellátás költsége	Járóbeteg ellátás költsége	
Háziorvosi költség	Háziorvosi költség	
RA költség palliatív ellátás	RA költség RTX kezelés mellett	

Forrás: [41]

6.3.1.1.9 Érzékenység vizsgálat

Az érzékenység vizsgálatba bevont változókat és a vizsgált szélső értékeiket táblázatban foglaltuk össze (17. táblázat). A diszkontlábakat az irányelvben [255] meghatározott határok között vizsgáljuk. A kezelés hatására jelentkező HAQ pontszám javulását a ± 1 -szeres szórással meghatározott szélső értékekkel vizsgáljuk. Modellünkben alapesetben az RTX kezelés hatására várhatóan jelentkező egészségügyi erőforrás-felhasználás csökkenésével nem számoltunk. Megvizsgáljuk, milyen hatással van a költség-hatékonyságra, ha a kezelés csökkenti az ellátás költségeit. Két feltételezést vizsgálunk: a rituximab kezelésre reagáló betegeknél az egészségügyi direkt költségek 25 ezer illetve 50 ezer Ft.-tal csökkennek évente (azalatt az idő alatt, míg tart a kezelés hatása). Abból a feltevésből indultunk ki, hogy a kezelés hatására minden 4. illetve 2. betegnél évente egy kórházi felvétel elkerülhető.

17. táblázat A modellben az érzékenység vizsgálatba bevont változók és vizsgálat szélső értékeik; TNF-alfa gátlás utáni RTX kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén

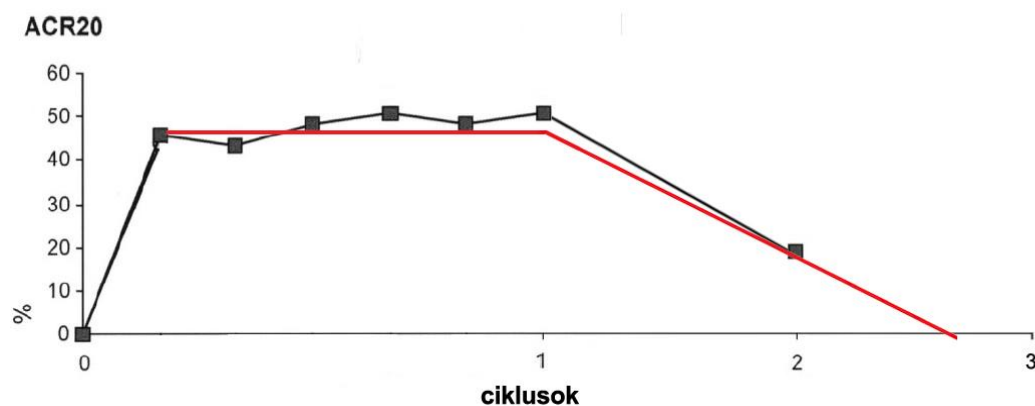
Paraméterek	Normál érték	Alsó érték	Felső érték
Költség diszkontláb	5%	3%	6%
Egészség-nyereség diszkontláb	5%	0%	6%
HAQ változás	-0,45/-0,85/-1,1	-0,5	+0,5
Költségmegtakarítás RTX kezelésre reagáló betegeknél (Ft.)	0	0	25 000, 50 000

6.3.1.2 Költség-hatékonyság és érzékenységi vizsgálat

6.3.1.2.1 Betegek eloszlása és funkcionális állapot

Modellünkben 1 RTX kezeléssel számoltunk. A REFLEX vizsgálatból ismert volt, hogyan változik a különböző ACR kritériumot elérő betegek aránya az eltelt idő során (16. ábra). Modellünkben azzal a feltevessel éltünk, hogy miután a hatás a maximumát elérte (0. ciklus eleje), ez megmaradt az 1. ciklus elejéig. Innen lineárisan csökkenéssel számoltunk a 2. ciklus elejéig, és tovább, még az összes betegnél elmúlt a hatás. A 2. ciklusban az összes betegnél elmúlt a hatás (16. ábra). Ugyancsak nem számoltunk az első 4 héttel külön, amikor még nem érte el a teljes terápiás hatást. Ennek megfelelően a 18. táblázatban bemutatjuk a ciklusok elején az egyes állapotokban a betegek számát. A kezelésre reagáló betegek száma a 2. ciklusban csökken 0-ra, ami azt jelenti, hogy nem sokkal 1 év után az utolsó betegnél is elmúlik a RTX kezelés hatása. Modellünkben a rituximab kezelés hatására a funkcionális állapot javul, az átlagos HAQ pontszám 0,35 ponttal csökken az első fél év végére (17. ábra).

16. ábra A REFLEX vizsgálatban az ACR20 kritériumot elérő betegek aránya az idő függvényében; rheumatoid arthritis



Folytonos (piros) vonallal jelöltük a modellünkben használt egyszerűsítést

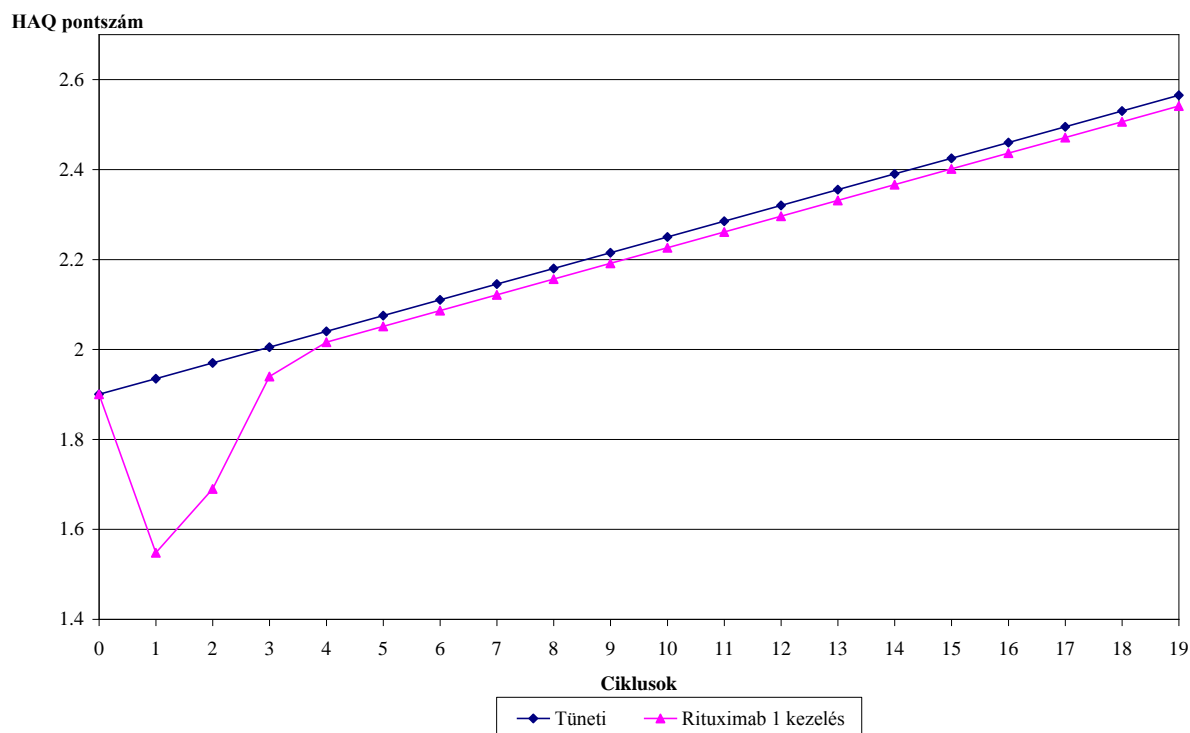
Forrás: [41]

18. táblázat A betegek száma a modell egyes állapotaiban 1x rituximab kezelés mellett; rheumatoid arthritis megbetegedésben

Ciklusok	Betegszám a modell állapotaiban, a ciklusok elején						Összesen
	RTX-kezelés	ACR20	ACR50	ACR70	Rezisztens	Halál	
0	1 000*	0	0	0	0	0	1 000
1	0	240	148	122	485	6	1 000
2	0	65	45	55	822	13	1 000
3	0	0	0	0	980	20	1 000
4	0	0	0	0	973	27	1 000
5	0	0	0	0	966	34	1 000
6	0	0	0	0	959	41	1 000
7	0	0	0	0	951	49	1 000
8	0	0	0	0	943	57	1 000
9	0	0	0	0	935	65	1 000
10	0	0	0	0	927	73	1 000

*Fiktív betegszám a modell szimuláció elvégzéshez.

17. ábra A funkcionális állapot változása az idővel rituximab és palliatív kezelés mellett, a vizsgált populációra jellemző átlagos érték; rheumatoid arthritisen

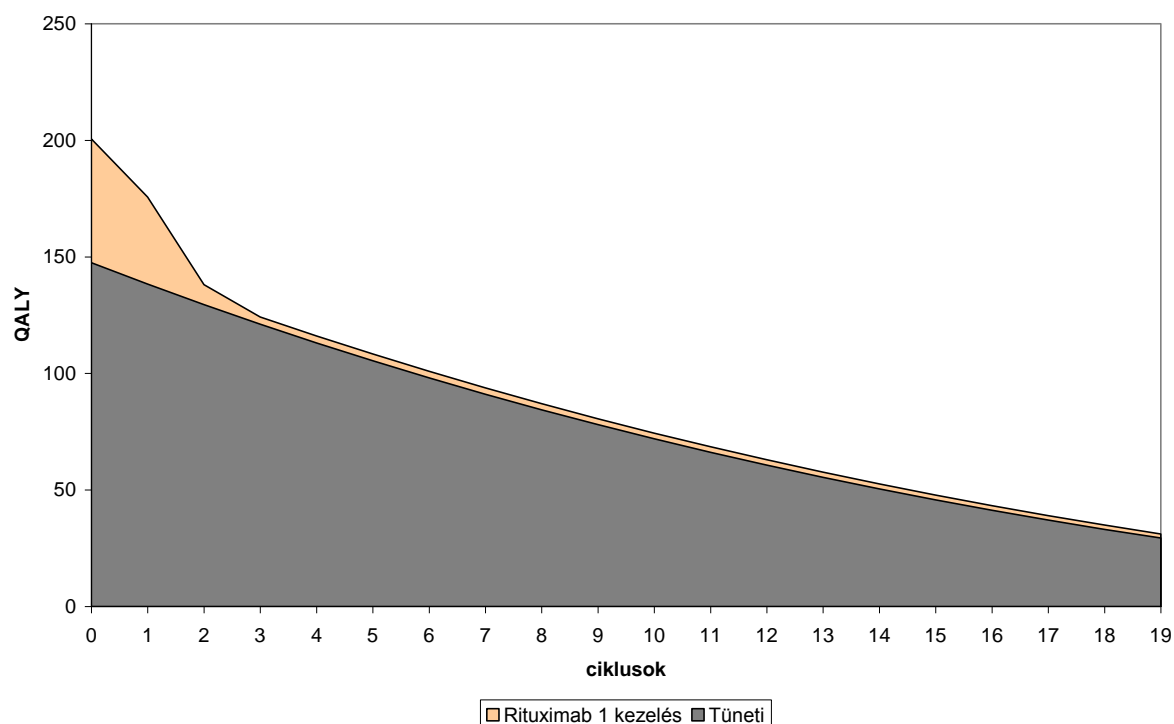


Forrás: [41]

6.3.1.2.2 Költség-hatékonyság

A RTX kezelés mellett az egy betegre eső átlagos költség 1,5 millió Ft.-tal nagyobb, mint a tüneti ellátás esetében. Az egy betegre eső átlagos QALY nyereség 0,155, a nyereség legnagyobb része az első két ciklusban jelentkezik (18. ábra). 1 QALY 9,5 millió Ft.-ba kerül a modell alap paramétereit és élethossz értékelést figyelembe véve. Egy ACR20 állapotban töltött beteg év – ami legalább olyan mértékű javulást jelent, amit a beteg érzékel – 4,1 millió Ft.-ba kerül (19. táblázat). ACR50 és ACR70 végpontok esetében ugyanez az összeg rendre 7,3 és 14,8 millió Ft.

18. ábra A QALY nyereség rituximab és palliatív ellátás mellett; rheumatoid arthritis megbetegedésben



Forrás: [41]

19. táblázat A modell fő eredményei 1 rituximab kezelés esetében, élethossz időtávon; rheumatoid arthritisben

Stratégia*	QALY nyereség	ACR20 betegév	ACR50 betegév	ACR70 betegév	Költség
Élethossz időtáv					
RTX	1,893293986	0,359644592	0,201419277	0,099825394	1 543 431*
Tüneti	1,738739504	0	0	0	70 370*
Különbség:	0,154554482	0,359644592	0,201419277	0,099825394	1 473 061
ICER:	9 531 017	4 095 881	7 313 408	14 756 380	0
1 éves időtáv					
RTX	0,3761785	0,3371116	0,1849019	0,0883438	1 478 866*
Tüneti	0,2858322	0	0	0	5 981*
Különbség:	0,0903463	0,3371116	0,1849019	0,0883438	1 472 886
ICER:	16 302 661	4 369 133	7 965 766	16 672 195	0

*A modell nézőpontja miatt használt egyszerűsítés miatt alacsonyabb költség, mint a valós érték, az egyszerűsítés a különbség sort és az ICER-t nem befolyásolja.

6.3.1.2.3 *Az érzékenység vizsgálat eredményei*

Az érzékenység vizsgálat eredményeit táblázatban foglaltuk össze (20. táblázat). Az egészség-nyereség diszkontrátája jelentős hatással van a költség-hatékonyságra. Ha azzal a feltételezéssel élünk, hogy a jövőbeni egészség-nyereség ugyanakkora hasznossággal bír, mint a jelenlegi, akkor a költség-hatékonysági hányados 1,5 millió Ft.-tal alacsonyabb. Az ACR válasz mértékétől függő HAQ-pontszám változás nagyságára is érzékeny az eredmény. A HAQ változás szórásával meghatározott alsó és felső érték esetében az ICER változása 2,7 és 5,9 millió Ft.

Modellünkben nem számoltunk a kezelés hatására jelentkező egészség-nyereséggel, az érzékenység vizsgálat megerősíti, hogy élhetünk ezzel az egyszerűsítéssel. Ha 50 ezer Ft. költség-megtakarítással számolunk betegenként (körülbelül 1 kórházi felvétel elmaradása minden 2. betegnél), akkor 300 ezer Ft. költség-hatékonyság javulással számolhatunk.

20. táblázat Az érzékenység vizsgálat eredményei; TNF-alfa gátlás utáni RTX kezelés rheumatoid arthritis megbetegedés esetén

Összehasonlító jelentés*		Diszkontráta - költségek†		Diszkontráta – egészség-nyereség†.		HAQ változás		RTX kezelés hatására jelentkező költségmegtakarítás	
Változók	Aktuális érték:	alacsony	magas	alacsony	magas	alacsony	magas	alacsony	magas
Diszkontráta költség	2,47%	1,49%	2,96%	2,47%	2,47%	2,47%	2,47%	2,47%	2,47%
Diszkontráta egészségnyereség	2,47%	2,47%	2,47%	0,00%	2,96%	2,47%	2,47%	2,47%	2,47%
HAQ változása (ACR20)	-0,45	-0,45	-0,45	-0,45	-0,45	0	-0,95	-0,45	-0,45
HAQ változása (ACR50)	-0,85	-0,85	-0,85	-0,85	-0,85	-0,35	-1,35	-0,85	-0,85
HAQ változása (ACR70)	-1,1	-1,1	-1,1	-1,1	-1,1	-0,6	-1,6	-1,1	-1,1
Megtakarítás (Ft.)	0	0	0	0	0	0	0	25 000	50 000
Eredmények									
QALY	0,155	0,155	0,155	0,185	0,150	0,100	0,216	0,155	0,155
Költség	1 473 061	1 473 095	1 473 053	1 473 061	1 473 061	1 473 025	1 473 095	1 448 534	1 424 007
ICER (Ft.)	9 531 017	9 531 231	9 530 960	7 974 754	9 820 885	15 389 852	6 814 781	9 372 320	9 213 623
*Az aktuális érték oszlopban az alapesetben vizsgálat értékek találhatóak. Szürke színnel kerültek kiemelésre az érzékenységvizsgálat egyes eseteire vonatkozó változó értékek.									
† Az oszlopokban szereplő diszkontráták fél éves időszakokra vonatkoznak (a megfelelő éves értékek 0%, 3%, 5% és 6%)									

6.3.1.3 Következtetések

6.3.1.3.1 A modell eredményeinek értékelése

Modellünkben az egy betegre eső átlagos QALY nyereség 0,15 egy RTX kezelés mellett. Ez az érték lényegesen alacsonyabb, mint a különböző európai országokra készült modell eredményei [41], amelyek esetén a QALY nyereség 0,53-0,68 között mozgott. Az eltérést feltehetően nem a modellek eltérő felépítése okozza, hanem az, hogy a többi modellben 4,25 évig tartó (8,5 ciklus) RTX kezeléssel számolnak. A hosszabb terápiás idő okozza a nagyobb QALY nyereséget. A hosszabb terápiás idő miatt a növekményi költség is magasabb: 3,2-3,5 millió Ft., szemben a saját modellünk 1,5 millió Ft.-os értékével. A hosszabb terápiás időnek további növekményi-költség csökkentő hatása is van (összességében a költségek növekednek a terápiás idő növekedésével), ugyanis az első kezelés után a legmagasabb a kieső és nem reagáló betegek aránya, de kezelésük növeli a költségeket. Az ismételt kezelést kapó betegek között alacsonyabb a kiesés és a nem reagálás aránya. Modellünkben az alacsonyabb növekményi-költség nem kompenzálja a kisebb QALY nyereséget, ezért az 1 RTX kezelés költséghatékonyság aránya magasabb a többi európai modell, 4,25 évig tartó RTX kezelés költséghatékonysági arányánál. Ugyanakkor a modellünkben vizsgált szcenáriónak kisebb a finanszírozóra háruló költségvetési hatása. Az érzékenységi vizsgálat eredményeinél láttuk, hogy a költségek esetében alkalmazott diszkontráta nagysága csak kis mértékben befolyásolja a végeredményt. Ennek az oka, hogy a növekményi költség döntő része modellünkben a legelső ciklus elején jelentkezik, amikor is nincs hatása a diszkontálásnak. Csak egy RTX kezeléssel számolunk, ezért a későbbiekben már nem jelentkezik jelentős költség különbség.

Az RTX növekményi költség-hatékonysági hányadosa magas, ennek oka, hogy csak 1 RTX kezelés hatását vizsgáltuk. Az 1 RTX kezelés súlyos állapotú, TNF-alfa gátló kezelésre nem reagáló RA betegeknek hoz QALY nyereséget, úgy, hogy a költség növekedés a legkisebb. Az ismételt RTX kezelés jobb költség-hatékonyság mellett, nagyobb QALY nyereséget eredményez, ugyanakkor a költség növekedés nagyobb. Ismételt kezelés esetében (hosszabb kezelési idő, a költség-hatékonyságot módosító tényezőként felmerülhet az RTX gyógyszeres terápia esetleges ortopédiai műtéteket megelőző hatása, az RTX kezelés mellékhatásai miatti többlet egészségügyi ellátások és a betegek munkaképességére gyakorolt hatásának

figyelembevétele is. Ezekre vonatkozóan azonban nem állt rendelkezésünkre megfelelő adat, így a modellben nem szerepeltek. Ugyancsak nem volt adat az RTX terápia hatásosságára korai RA esetén (6 hónap - 1 éves betegség-fennállás), a vizsgálatokban a betegség-fennállás ideje átlag 9-12,1 év volt, ezért költség-hatékonysági becslés eredményeink nem alkalmazhatók közvetlenül a korai RA esetekre.

6.3.1.3.2 Költség-minimalizációs elemzés

Nem vizsgáltuk azt az alternatívát, amikor az RTX kezelést a 2. TNF-alfa gátló kezeléssel hasonlítjuk össze. Egyrészt azért, mert modellünk a különböző ACR válaszoknak megfelelő HAQ javulásra épül, ilyen adatot a TNF-alfa gátlók vizsgálatában nem publikáltak. Másrészt a TNF-alfa gátlók esetén nem állt rendelkezésre olyan vizsgálat, ahol olyan betegeket vizsgálnának, akiknél sikertelen TNF-alfa gátló kezelés szerepel a kórtörténetben, az eltérő beteganyag pontatlanná teheti az összehasonlítást.

A különböző európai országokban, hasonlóképpen modellezés segítségével vizsgálták ezt az alternatívát (9 havonta ismétlődő RTX kezelés esetében), és minden esetben a QALY különbség 0 körül volt, és emellett az RTX kezelés minden TNF-alfa gátló kezelésnél olcsóbb. Ez azt jelenti, hogy az RTX kezelés domináns kezelési stratégia a 2. TNF-alfa gátló kezeléshez viszonyítva.

A következőben megnézzük, hogy 1 RTX kezelés esetében is hasonló-e a helyzet. Először megvizsgáltuk a klinikai hatásosságot. A hatásossági eredményeket az etanercept és infliximab publikált metaanalíziséből [256] vettük át, az adalimumab esetében pedig 3 randomizált kontrollált vizsgálat [87, 106, 107] eredményei alapján számítottuk. Az RTX hatásossága egyik ACR végpont esetében sem különbözik szignifikánsan a TNF-alfa gátló kezelésektől, pedig az összehasonlításban a REFLEX vizsgálat eredményeit használtuk, ahol a beválogatási feltételek (elégtelen TNF-gátló kezelés) szigorúbbak voltak, mint a TNF-alfa gátló vizsgálatokban (elégtelen 1 vagy több DMARD kezelés).

A vizsgált terápiák hatásosságában nincs szignifikáns különbség, ezért költség-minimalizációs elemzést végeztünk.

A fél éves TNF-alfa gátló kezelés költségeit (gyógyszer + monitorozás) hasonlítottuk össze, az 1 RTX kezeléssel (2x1000mg) költségével (gyógyszer+monitorozás). Az éves gyógyszerköltségeket és a korábban már kiszámolt monitorozási költségeket táblázatban foglaltuk össze (21. táblázat). Az RTX kezelés költsége mindhárom vizsgált TNF-gátló kezelésnél alacsonyabb. Infliximabhoz képest 287 ezer Ft., etanercepthez képest 422 ezer Ft. és adaliumabhoz képest 345 ezer Ft. a költségcsökkenés fél éves időtávon.

21. táblázat A TNF-alfa gátló kezelések és a rituximab kezelés gyógyszer és monitorozási költsége; rheumatoid arthritis

Gyógyszer és kizserelés	Fogyasztói ár	Éves felhasználás	Éves költség	Monitorozás éves költsége	Fél éves teljes költség
Mabthera 500mg 1x	363 130	2x1000 mg	1 452 520	20 267	1 462 654
Remicade* 100 mg 1x	154 278	9x3 mg/tskg	3 471 255*	28 187	1 749 721
Enbrel 25 mg 4x	144 218	52x50 mg	3 749 668	20 267	1 884 968
Humira 40 mg 2x	276 518	26x40 mg	3 594 734	20 267	1 807 501

*A Remicade (influximab) esetében 2,5 ampullával számolunk, 100 mg hatóanyag van 1 ampullában, ha teljes ampullával számolunk, akkor a 2 és a 3 ampulla 67-100 kg súlyú betegek kezelésre alkalmas, feltételezzük, hogy ugyanolyan gyakran van szükség 2 és 3 ampullára ezért számolunk az átlagos 2,5 ampullával.

Domináns (költség-hatékony) stratégia

Ezek az eredmények azt jelentik, hogy az 1x RTX kezelés domináns stratégia a fél éves TNF-alfa gátló kezeléshez képest.

6.3.2 Költségvetési hatáselemzés

6.3.2.1 Szisztematikus folyóirat keresés eredménye; költségvetési hatáselemzés

Vizsgálatunk eredményét közleményünk tartalmazza részletesen, ebben a fejezetben a legfontosabb eredményeket tárgyaljuk [257].

A nemzetközi szakirodalom áttekintése céljából szisztematikus folyóirat keresést végeztünk a PubMed adatbázisban [257]. Összesen 34 közlemény felelt meg a beválogatási kritériumoknak, amelyek közül 14 (41%) az Egyesült Államokból, 6 Spanyolországból és 3 Olaszországból

származott. Franciaországból, Dániából és Brazíliából egyaránt 2, míg Oroszországból, Japánból és az Egyesült Királyságból egyaránt 1 közleményt azonosítottunk. A közlemény származási helye az eredmények áthelyezhetősége miatt fontos (bővebben erről a 4.4.2. fejezetben). A publikációk 54% a gyógyszerterápiákkal kapcsolatos elemzés volt. A közlemények nagyon különböző klinikai területeken vizsgálták a terápiákat: RA (2 közlés), osteoporosis (1), szkizofrénia (1), akut mániás állapotok (1) depresszió (2), szívelégtelenség (1), atópiás dermatitis (1), tej allergia (1), peptikus fekély (1), diabétesz mellitus (2), gastro-oesophagealis reflux (1), stroke (2), nyelőcső varixok (1), hepaticus encephalopathia (1), hepatitis C (2), infekciók (2), koronária betegségek (2), emlőrák (2), nem kissejtes tüdő karcinóma (1), pankreász tumor (1), glaucoma (1), krónikus obstruktív tüdőbetegség (1), stressz incontinenencia (1), irritábilis bél szindróma (1), műtét közbeni vérzés (2). A legtöbb, 22 esetben (65%), a BIA volt a fő cél, a fennmaradó 12 esetben (35%) a BIA kiegészítő kalkulációként szerepel. Az azonosított publikációk módszertana, a választott perspektíva (kinek a szemszögéből készült), költség-számítása, idő horizontja, a komparátorok, a vizsgált populáció, az adatforrások, a diszkont ráta és az érzékenységi vizsgálatok tekintetében nagyon eltérő volt.

Brodsky és mtsai. megismételték folyóirat keresést 2014-ben, a fő cél a biológiai terápiákkal kapcsolatos költségvetési hatáselemzés cikkek elemzése volt [258]. Vooren és mtsai. 2014-ben végeztek szisztematikus folyóirat keresést ezen a téren, amely során Európából származó publikációkat azonosítottak [259]. Ennek során összesen 17 publikációt találtak. Elemzésük azt mutatta, hogy a közlemények többsége módszertanilag nem megfelelő. A biológiai terápiákkal 2 költségvetési hatáselemzés publikáció foglalkozott mindkettő az RA területén. Az egyik egy 2005-ös (2003-s adatok alapján) Dániából a TNF alfa szerek [260], a másik egy 2008-as publikáció a TNF alfa terápia után adott RTX terápia költségvetési hatásával foglalkozott Franciaországból származó adatok alapján [261].

6.3.2.2 A rituximab költségvetési hatása rheumatoid arthritisben

Elemzésünk során az RTX költségvetési hatását vizsgáltuk RA-ban. Vizsgálatunk eredményét közleményeink tartalmazzák részletesen, ebben a fejezetben a legfontosabb eredményeket tárgyaljuk [41, 80].

6.3.2.2.1 *A rituximab költségvetési hatáselemzés lépései*

Először az RTX célpopuláció nagyságát becsültük meg. Az RTX-et az indikáció szerint olyan RA-s betegeknek lehet adni, akik korábban sikertelen TNF-alfa gátló kezelést kaptak. A célcsoport becsléséhez, tudnunk kell azt, hogy ezeknek a betegek mekkora hányadánál sikertelen a TNF-alfa gátló kezelés, illetve ismernünk kell a TNF-alfa gátló kezelésben részesülő betegek számát.

6.3.2.2.2 *Az érintett populáció nagysága*

Megnézzük, hogy a TNF-alfa gátló kezeléseket az alkalmazási előíratnak megfelelő adagolásban vizsgáló RCT vizsgálatokban mekkora a sikertelen kezelés aránya. Sikertelen kezeléshez tartozik a visszavonás mellékhatás és elégtelen terápiás válasz miatt. Az elégtelen válasz esetében nem csak a publikált visszavonási eredményekkel számolunk, hanem azokat a betegeket is ebbe a kategóriába soroljuk, akiket végig követtek (kapták a kezelést) de nem mutattak klinikai javulást (ACR20 végpont szerint). Az irányelv szerint a radiológiai vizsgálatok és a kezelőorvos véleménye alapján is sikeresnek tekinthető a kezelés, ezért megvizsgáljuk azt az esetet is, amikor csak a tényleges visszavonás számít sikertelen kezelésnek.

Az RCT vizsgálatokban az ACR választ használták végpontként, azonban, a vizsgálat végzésekor aktuális, magyar irányelv [254] szerint a terápia megítélésére a DAS28 használandó. Egy tanulmányban vizsgálták az ACR kritérium és a DAS28 válasz (EULAR javulási kritériumok) közötti összefüggést, olyan betegeknél, akiknél TNF-gátló kezelést kezdtek el. Az eredmények szerint az összes ACR20 választ (51%) mutató betegnél a mérsékelt vagy jó EULAR válasz (74%) is megfigyelhető volt. Ez azt jelenti, hogy $74/51=1,45$ -ször nagyobb azoknak a betegeknek az aránya, akik a DAS28 változás alapján reagálnak a kezelésre, mint akik ACR20 alapján [262] 3 adalimumab [87, 106, 107], 4 etanercept [87, 263-265] és 3 infliximab [89, 122, 123] RCT felelt meg a feltételeknek. (22. táblázat)

Ha az ACR20 válasz alapján tekintjük sikeresnek a kezelést, akkor a TNF-alfa gátló kezelést kapó betegek 34,6%-a felel meg az RTX kezelés feltételeinek. Ha csak a tényleges visszavonást

tekintjük sikertelen kezelésnek, akkor a betegek $(150+146)/1936=15,3\%$ -a felel meg a rituximab kezelés feltételeinek. Ha feltételezzük, hogy a betegek nagyobb aránya felel meg az EULAR javulási kritériumnak, mint az ACR kritériumnak, akkor a TNF-alfa gátlót kapó betegek 94,9%-ánál $(1,45 \times 1226/1936)$ várható sikeres kezelés, vagyis az érintett betegek aránya 5,1%. A 34,6%-os érték feltehetően túlbecsüli az első év sikertelen TNF-alfa gátló kezeléseket számát, hiszen nem veszi figyelembe a radiológiai javulást és a kezelőorvos véleményét, másrészt ACR20 kritérium szerint kevesebb beteg reagál a kezelésre, mint az EULAR szerint. A legalacsonyabb 5,1%-os értéknél várhatóan magasabb lesz az arány, hiszen ez az érték még a mellékhatások 7%-os értékénél is alacsonyabb. A 15,3%-os érték esetében nem számoltunk azzal, hogy az irányelv által előírt EULAR javulási kritérium szerint a reagáló betegek aránya magasabb, mint az ACR20 kritérium szerint, ezért a várható érték ennél alacsonyabbra tehető. Közelítéssel 10%-ra becsültük azoknak a betegeknek az arányát, akiknél sikertelen a TNF-alfa gátló kezelés.

6.3.2.2.3 A TNF-alfa gátló kezelésben részesülő betegek száma

A másik paraméter, ami szükséges ahhoz, hogy megbecsüljük az RTX kezelésre jelöltek számát, a TNF-alfa gátló kezelést kapó betegek aránya. A TNF-alfa gátlók kezeléseinek száma OEP adatok alapján ismert volt. Vizsgálatunk idején évi 750 kezeléssel számolva becslésünk szerint 75 beteget érinthetett évente az RTX kezelés.

22. táblázat A TNF-alfa gátló vizsgálatokban a kiesés és a klinikai válasz hiányának az aránya; rheumatoid arthritis

	Vizsgálat	Visszavonás elégtelen válasz miatt (N)	Visszavonás mellékhatás miatt (N)	Nincs ACR válasz (N)	ACR válasz (N)	Összesen (N)	Elégtelen válasz vagy toxicitás
adalimumab	Keystone 2004	22	26	28	131	207	36,7%
	PERMIER (2év)	13	32	38	185	268	31,0%
	ARMADA	22	0	0	45	67	32,8%
etanercept	Moreland 1999	17	2	13	46	78	41,0%
	Weinblatt 1999	0	2	15	42	59	28,8%
	Barthon 2000	10	5	43	149	207	28,0%
	TEMPO (1 év)	14	24	13	180	231	22,1%
infliximab	ATTRACT	12	3	25	46	86	46,5%
	St.Claire 2004	32	34	74	233	373	37,5%
	ASPIRE						
	Westhovens 2006	8	18	125	209	360	41,9%
	START						
TNF-alfa gátló összesen		150	146	374	1266	1936	34,6%

A finanszírozónál jelentkező költségvetési hatást a betegszám, a gyógyszerköltségek és a monitorozási költségek alapján kalkuláljuk. Attól függően, hogy a TNF-alfa kezelést kapó betegek mekkora hányadát tekintjük jelöltnek a rituximab kezelésre, változik a költségvetési hatás (23. táblázat). A táblázatban szereplő beteg-számok, a lehetséges betegek számát jelentik, és várhatóan a ténylegesen kezelt betegek száma ennél alacsonyabb lesz. A legvalószínűbb esetben 147,3 millió Ft. lehet a maximális finanszírozói többletkiadás, aminek döntő része (98,6%) a gyógyszerkasszázt érinti.

A költségvetési hatás értékelésekor, célszerű figyelembe venni a következő megfontolást is. A TNF-alfa gátló kezelésre nem reagáló betegek - akik az RTX kezelésre jelölt betegcsoportot jelentik - feltehetően második TNF-gátló kezelést fognak kapni, ha nem elérhető a rituximab.

Ezért összehasonlítjuk a rituximab és a TNF-alfa gátló kezelések költségvetési hatását a gyógyszerköltség és a monitorozási költség figyelembe vételével. Korábban láttuk, hogy az egyes terápiák klinikai hatásossága között nincs szignifikáns különbség és az egyes kezelések költségeit is kiszámoltuk (23. táblázat). Az 1 RTX kezelés a fél éves TNF-alfa gátló kezeléshez hasonlítva mindhárom készítmény (adalimumab, etanercept és infliximab) esetében megtakarítást eredményez a finanszírozónak (24. táblázat). Az átlagos megtakarítás 100 beteget és a TNF-alfa gátlók azonos arányú felhasználását tekintve 35,1 millió Ft./év.

23. táblázat A rituximab kezelés költségvetési hatása a finanszírozónál, gyógyszer és járóbeteg kassza megbontásban, az első évben; rheumatoid arthritis

Különböző feltételezések	TNF- alfa gátló kezelés évente	RTX kezelésre jelöltek száma	Gyógyszer költség	Járóbeteg ellátás költsége (monitorozás)	Összesen
Egy beteg kezelésének költsége			1 452 520	31 658	1 484 178
Radiológiai javulással és orvos véleményével nem számolunk, ACR és EULAR javulási kritérium eltéréseivel nem számolunk	1000	346 (34,60%)	502 571 920	7 012 382	509 584 302
ACR és EULAR javulási kritérium eltéréseivel nem számolunk	1000	153 (15,30%)	222 235 560	3 100 851	225 336 411
Legvalószínűbb eset	1000	100 (10,0%)	145 252 000	2 026 700	147 278 700
Minden tényezőt figyelembe veszünk	1000	51 (5,10%)	74 078 520	1 033 617	75 112 137

24. táblázat A rituximab kezelés és a TNF-alfa gátló váltás költségvetési hatásának összehasonlítása; rheumatoid arthritis

Össze-hasonlítás	Gyógyszerköltség/ beteg/fél év		Monitorozás/ beteg/félév		Költségvetési hatás 100 beteget feltételezve		Rituximab kezelés költségvetési hatása
	RTX	kompa- rátor	RTX	kompa- rátor	RTX	kompa- rátor	
Rituximab- adalimumab	1 452 520	1 797 367	10 134	10 134	146 265 350	180 750 050	-34 484 700
Rituximab- etanercept	1 452 520	1 874 834	10 134	10 134	146 265 350	188 496 750	-42 231 400
Rituximab- influximab	1 452 520	1 735 628	10 134	14 094	146 265 350	174 972 100	-28 706 750
Átlag:							-35 140 950

6.3.3 Megbeszélés

Az egészségpolitikai és a finanszírozási döntésekhez egyre nagyobb mértékben használják fel a költség-hatékonyság és a költségvetési hatáselemzés eredményeit. A terápiás és finanszírozási irányelvek megalkotásakor és a szer befogadásakor (egyere többször az EMA regisztráció idején) ma már előre kell becsülni a szer hatékonyságát, betegségprogresszióra, életminőségre gyakorolt hatását, költség-hatékonyságát, költségvetési hatását, 1,3,5, vagy éppen 10 évvel, illetve élethosszan, a modellezés segítségével.

A költség-hatékonyság vizsgálata során a költségeket vetik össze az elért eredménnyel, egészség-nyereséggel. Számos ilyen publikáció található a szakirodalomban, a PubMed adatbázisa 2015. február 2-án 89 830 költség-hatékonyság, 65 233 költség-hasznosság valamint 190 643 költség-minimalizálási tanulmányt tartalmazott. Különböző betegségek és terápiák esetén több kutatást is végeztünk ezen a területen, amelyekre terjedelmi okok miatt a jelen Értekezésben részletesen kitérni nem tudunk [183, 266-269].

Mind a költség mind az eredmény oldal ország-specifikus, a különböző országokban végzett kutatások eredményei sok esetben nehezen áthelyezhetőek, ezért nagy szükség van a helyi adatokkal végzett elemzéseknek. A helyi adatok egyrészt a betegségköltség, másrészt az életminőség és a különböző egészségi állapotok hasznosságának ismerete miatt szükségesek. Példaként néhány, más területen végzett kutatásunk eredményei említhetők.

Az ideg és elme megbetegedéseinek társadalmi terhéért például több nagy nemzetközi kutatás keretében vizsgálták. Mivel ezek közül a betegségek közül egy beteg esetében több is jelentkezhethet, egyes betegségek fennállása növelheti más betegségek bekövetkezésének valószínűségét, ezért ezeket a betegségeket, a betegségterhet, életminőségre és költségekre gyakorolt hatást, célszerű együtt vizsgálni. A 'Disorders of Brain in Europe' [270] és a 'Cost of brain disorders in Europe 2010' 14 illetve már 19 betegségcsoportra terjedt ki. [271]. A 19 betegségcsoport közül jelenleg már 7 betegségcsoport esetén rendelkezünk saját, hazai kutatási eredményekkel. Korábban publikáltuk a stroke társadalmi terhével kapcsolatos kutatásaink eredményét [239, 272]. Az elmúlt években pedig demencia [243, 273], epilepszia [245], migrén [37], szklerosis multiplex [244], Parkinson betegség [248] és szkizofrénia [274] társadalmi terhével kapcsolatos kutatási eredményeinket publikáltuk. Demencia keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk három háziorvosi praxisban és egy fekvőbeteg háttérrel rendelkező neurológiai szakrendelésen 2008-ban. A betegek átlagos életkora 77,6 (8,5), az átlagos MMSE pontszám 16,70 (7,24) és az EQ-5D pontszám 0,40 (0,33) volt. Az EQ-5D pontszám és az MMSE pontszám között szignifikáns korrelációt mutatható ki ($p < 0,001$) ($\rho = 0,361$). Az általános lakossághoz képest a demens betegek EQ-5D értékei minden korcsoportban alacsonyabbak voltak. Az egy betegre jutó havi átlagos teljes költség 133,9 ezer Ft. (183,9 ezer) / beteg (direkt költség 70,7 ezer Ft., indirekt költség 12,5 ezer Ft. és az informális költség 50,8 ezer Ft. [243]. Közepes negatív korreláció figyelhető meg az MMSE pontszám és a teljes költség között ($p = 0,019$, $\rho = -0,275$). Becslésünk szerint hazánkban 2008-ban 132 ezer demens beteg élt, a prevalencia 1,316/100 000 lakos [275]. Epilepszia kutatásunk eredménye azt mutatta, hogy az EQ-5D-index átlaga 0,83 (0,24) volt, amely a lakossági átlagnál alacsonyabb ($p = 0,017$). Az egy betegre jutó éves teljes betegségköltség átlaga 679,4 ezer Ft (SD=911,8 ezer) Ft. volt. Azoknak a betegeknek a költsége jelentősen magasabb volt, akiknek epilepsziás rohama volt a felmérést megelőző 1 évben [247]. Sclerosis multiplex betegek betegségköltségének felmérésére irányuló kutatásunk eredménye azt mutatta, hogy a teljes költség átlaga 3,1 millió Ft. /beteg/év [244]. A Parkinson betegek életminőség EQ-5D-el mérve, egy másik kutatásunk eredménye alapján átlagosan 0,59 (SD = 0,28) volt, amely a szignifikánsan rosszabb a populációs átlagnál, míg az átlagos költség 1,7 millió Ft./beteg/év volt [248]. Migrén kutatásunk, amely nemzetközi szinten is ez az első olyan kutatás, amely nagy mintán time trade-off módszerrel közölt életminőség adatokat, azt mutatta, hogy a mért életminőség-csökkenés (hasznosságvesztés) mértéke a rohamok gyakoriságától függően 0,1-0,2 [37]. Mindezen eredmények szükségesek a költség-hatékonysági számítások végzéséhez.

A költség-hatékonyság egyik kritériuma, amely lényegesen meghatározza a finanszírozási döntéseket, az hogy az új technológia által elérhető egységnyi egészség-nyereség (QALY) az adott ország hány egy főre eső nemzeti jövedelmének megfelelő összegből érhető el. Általában 2-3 GDP/fő/QALY értéket használnak költségvetési küszöbnek. Kutatási eredményeink ehhez a döntéshozási folyamathoz szolgáltatnak adatokat. Erről bővebben a 6.4.2.3 fejezetben.

Míg a költség-hatékonysági elemzések célja egy új beavatkozás egységnyi kiadásra jutó egészség-nyereség (pl. egy egységnyi költségre eső megnyert életminőséggel korrigált életév) felmérése [47, 52, 257, 276], addig költségvetési hatáselemzés az egészségügyi döntéshozókat leginkább foglalkoztató gyakorlati kérdésre keresi a választ: milyen költségekkel jár a bevezetni kívánt új terápia [53].

A költségvetési hatással kapcsolatos közlemények száma igen limitált a nemzetközi szakirodalomban, annak ellenére, hogy ezt a finanszírozási döntések meghozatala során a legtöbb országban megkövetelik. Ennek valószínűleg több oka is van. Egyrészt az, hogy a költségvetési hatáselemzések az epidemiológiai vizsgálatok és költségszámítások eredményein alapulnak, amelyek megtalálhatóak a szakirodalomban. Másrészt, ezeknek az elemzéseknek az eredményei nagyon ország specifikusak, így a nemzetközi közlési lehetőségek limitáltak.

A vizsgált klinikai területek és terápiák nagyon eltérőek, ezek valószínűleg az adott ország egészségpolitikai, finanszírozási prioritásait tükrözik, a vizsgálat időpontjában. Mindezen tényezők játszhatnak szerepet abban, hogy a módszertan nagyon heterogén és az eredmények nagyon nehezen összehasonlíthatók, annak ellenére, hogy a költségvetési hatáselemzés iránti igény növekvő [258, 259, 277]. Hazánkban is jelentős igény van ilyen vizsgálatokra, ezért hasonló költségvetési hatáselemzéseket végeztünk és publikáltunk más klinikai területeken is, amelyek ismertetése az Értekezés terjedelmi korlátai miatt nem lehetséges [183, 266, 267, 278-282].

6.3.4 Költség-hasznossági elemzések eredményeinek áthelyezése Közép-Kelet-Európába: eredmények

Vizsgálatunk eredményét közleményünk tartalmazza részletesen, ebben a fejezetben a legfontosabb eredményeket tárgyaljuk [234].

A gyógyszerek (és más egészségügyi technológiák) befogadási és finanszírozási döntéseinek meghozatala során a KKE országokban, más fejlett országokhoz hasonlóan, a hatályos jogszabályok szerint figyelembe kell venni az adott gyógyszer költség-hasznosságát, azaz a költség/QALY értékét [277]. A finanszírozási döntés során a gyógyszerek költség/QALY értékeit az adott országban használatos finanszírozási küszöbhez hasonlítják. Az, hogy ez az érték alacsonyabb vagy magasabb, mint a finanszírozási küszöb a döntések során lényeges tényező, hiszen a küszöb feletti értékekkel rendelkező gyógyszereket nem, vagy csak korlátozásokkal fogadják be a társadalombiztosítási finanszírozásba. A nem megfelelő finanszírozással rendelkező gyógyszerek általában nem részei a terápiás gyakorlatnak, ennek következtében jelentőségük marginális. A finanszírozási küszöbről bővebben a 6.4. fejezetben.

6.3.4.1 Biológiai szerek és költség-hasznossági vizsgálatok a vizsgált hat indikációban

Kutatásunk során az RA, AP, SPA, CD, CU és a psoriasis megbetegedések biológiai terápiája esetén rendelkezésre álló költség-hasznossági publikációkat tekintettük át, szisztematikus folyóirat keresést végeztünk. A vizsgált hat indikációban rendelkezésre álló biológiai szereket a 25. táblázatban tüntettük fel [141]. A táblázat jól szemlélteti az egészségügyi közgazdaságtani elemzések eredményei iránti igény nagyságát, hiszen minden biológiai terápia minden indikációjában költség-hasznossági elemzések eredményei szükségesek a megfelelő finanszírozási döntésekhez. Ráadásul ma már, mivel nagyszámú szer áll rendelkezésre, nem is az egyes terápiák, hanem terápiás stratégiák (terápiás szekvenciák) vizsgálata szükséges, ami szintén nagyszámú elemzés elvégzését igényli.

25. táblázat Biológiai és biohasonló szerek krónikus gyulladásos betegségekben, 2014

Hatóanyag (szer) / indikáció	Felnőtt							Gyerek								Össz esen
	Reumatológia				Gasztro enterológ ia		Derm atológ ia	Reumatológia					Gasztroente rológia		Dermato lógia	
	RA	SPA	nr-aSpA	PsA	CD	UC	PP	poliartikulá ris JIA (kor ≥2 év)	poliartikulá ris JIA (kor ≥6 év)	szisztémá s JIA (kor ≥2 év)	enthesitis asszociált arthritis (kor ≥12 év)	PsA (kor ≥12 év)	CD (kor ≥6 év)	UC (kor ≥6 év)	PP (kor ≥6 év)	
abatacept (Orencia)	X*								X*							2
adalimumab (Humira)	X	X	X	X	X	X	X	X					X			9
certolizumab pegol (Cimzia)	X	X	X	X												4
etanercept (Enbrel)	X	X		X			X	X			X	X			X	8
golimumab (Simponi)	X*	X		X		X										4
infliximab (Hospira**, Remicade, Remsima**)	X*	X		X	X	X	X						X	X		8
rituximab (Mabthera)	X*															1
tocilizumab (Ro-Actemra)	X							X		X						3
ustekinumab (Stelara)				X			X									2
Total	8	5	2	6	2	3	4	3	1	1	1	1	2	1	1	41

X= indikáció; RA=rheumatoid arhritis; AS=spondylitis ankylopoetica;nr-aSpA=non-radiographic axial spondyloarthritis (axiális spondyloarthritis radiológiai evidencia nélkül); CD=Crohn-betegség; UC=colitis ulcerosa; PP=plakk psoriasis; JIA: juvenilis idiopathis arthritis; *csak methotrexattal kombinálva; **biohasonló szer

Forrás: [141]

Ezeknek a biológiai terápiáknak a többsége már valamilyen módon finanszírozott a KKE országokban, a költség-hasznosságról viszont ezekben az országokban nem áll rendelkezésre információ. Az, hogy egy biológiai szer finanszírozott egy KKE országban, nagyon eltérő terápiához való hozzáférést jelent. Az RA esetén a 100 000 lakosra jutó biológiai gyógyszerrel kezelt RA betegek száma nagyon eltérő (9. ábra) [149]. Crohn betegség esetén a 100 ezer lakosra jutó biológiai terápia számában a különbsége 96-szoros a KKE országokban [283]. A valamilyen mértékben már finanszírozott terápiák esetén is további egészségpolitikai és finanszírozási döntések szükségesek ahhoz, hogy betegek hozzájuthassanak a szükséges terápiához.

A KKE országokban, a biológiai terápiák költség-hasznossági értékeit a nemzetközi szakirodalom alapján kíséreltük meg becsülni. Szisztematikus folyóirat keresésünk összesen 85 költség-hasznosság közleményt eredményezett a vizsgált hat diagnózis esetén a biológiai szerekkel. Ezek közül 37 (44%) származott az Egyesült Királyságból, a többi tanulmányt másik 12 országban publikálták. Közülük egy származott a KKE országokból, az RA területén Magyarországról [80].

A nemzetközi szakirodalomban publikált költség-hasznosság eredmények közül:

- RA (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab és tocilizumab) 36 költség-hasznossági vizsgálat eredményét publikálták (ebből 16 az Egyesült Királyságban) [93],
- AP-ban (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab) 10 elemzés (9 az Egyesült Királyságból) [82],
- psoriasis (adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab) 11 vizsgálat (6 az Egyesült Királyságból) [233],
- SPA-ban (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab) 11 vizsgálat (ebből 5 az Egyesült Királyságból) [284],
- CD-ben (adalimumab, infliximab) 12 vizsgálat (5 az Egyesült Királyságból) [285], és
- UC indikációban (adalimumab, infliximab) 5 vizsgálat (3 az Egyesült Királyságból) [286].

A nemzetközi szakirodalom felhasználhatósága, az eredmények transzferálhatósága a KKE országokba igen különböző, ezért ki kellett választani azon publikációkat, amelyek eredményei a legjobban felhasználhatóak becslésünkhöz. Ezek közül a publikációk közül, előzetesen

felállított beválogatási kritériumok alapján 15-öt válogattunk be, és ezek alapján kalkuláltuk a biológiai szerek költség-hasznosságát (egy főre eső GDP/QALY) az egyes KKE országokban a vizsgált hat diagnózisban.

6.3.4.2 Beválogatási kritériumok

A beválogatási kritériumok a következők voltak:

- Az Egyesült Királyságban végzett költség-hasznossági elemzés: az egyes vizsgálatok módszertana és a modell feltételek nagyon különböznek egymástól az egyes országokban, feltételezzük, hogy a heterogenitás egy országban kisebb. Az Egyesült Királyságban végezték a legtöbb költség-hasznossági elemzést és az összes vizsgált indikációban rendelkezése állnak eredmények. Meg kell jegyezni azt is, hogy a hazai és a KKE-ai döntéshozásra az Egyesült Királyság eredményei vannak a legnagyobb hatással. Ezen megfontolások miatt esett a választás erre az országra.
- A nagyfokú módszertani eltérések egyik lényeges oka a vizsgálatok eltérő perspektívája. Az egy országból származó, biztosítói szempontból végzett költség-hasznossági elemzések eredményei viszonylag könnyebben transzferálhatók, hiszen így a termelékenység-költség, és más ország-specifikus indirekt költség figyelembevétele elkerülhető, amelyek jelentős hatást gyakorolnak az eredményre.
- Szokásos terápia és a komparátorok is jelentősen eltérnek az egyes elemzéseknél, olyan referencia költség-hasznossági elemzéseket választottunk, amelyek esetén a biológiai terápiát nem-biológiai standard DMARD terápiával hasonlították össze. Kizártuk az olyan vizsgálatokat, amelyek biológiai terápiákat hasonlítanak össze.
- Az olyan elemzéseket, amelyek több biológiai terápia egymás utáni adását vizsgálták kizártuk.
- Az 1-5 éves időtávra, illetve ehhez közeli időtávokra elvégzett elemzéseket részesítettük előnyben, az ennél lényegesen hosszabb, illetve a teljes élethosszra végzett elemzések modell feltételei nehezen validálhatók és transzferálhatók.

6.3.4.3 Megbeszélés, másutt végzett költség-hasznossági vizsgálatok eredményeinek transzferálása

Referenciaként az Egyesült Királyságot választva, ahol a vizsgált biológiai szerek, már finanszírozásban részesülnek, első lépésben azt vizsgáltuk, hogy a KKE országokban ugyanezek a biológiai szerek milyen árak mellett lennének ugyanolyan mértékben költség-hasznosak, mint az Egyesült Királyságban. A KKE országokban a biológiai szerek lista árai 144–333%-al magasabbak annál az árnál (u.n. pro rata árak), amely mellett a költség-hasznossága az adott országban megegyezne az adott szer Egyesült Királyságbeli költség-hasznosságával. Ezt követően az Egyesült Királyságot referencia országgént választva becsültük az adott KKE országban az adott biológiai szer és diagnózis esetén a GDP/QALY értéket. Az egy főre jutó GDP/QALY értékei 0,42–6,4 között ingadoznak az egyes országokban és diagnózisokban (Bulgária: 0,97–6,38; Cseh Köztársaság: 0,42–2,76; Magyarország: 0,54–3,54; Lengyelország: 0,59–3,90; Románia: 0,77–5,07; Szlovákia: 0,55–3,61) [277]. (26. táblázat)

26. táblázat A rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, Crohn betegség, colitis ulcerosa és a psoriasis terápiájában használatos biológiai szerek becsült költség-hasznossága; egy főre eső GDP/QALY

Betegség	Első szerző, év	Szer	Időtáv, év	Költség zámitás éve	Eredmény ek (ICER) £/QALY	Egy főre eső GDP (vásárlóerő paritáson) /QALY						
						Egyesült Királyság	Bulgária	Cseho.	Magyaro.	Lengyelo.	Románia	Szlovákia
Rheumatoid arthritis	Chen, 2006 [16]*	infliximab	LT	2005	£30 400 £37 900	1,24 1,54	NR	1,84 2,29	2,17 2,71	2,18 2,72	2,59 3,23	2,19 2,73
	Chen, 2006 [16]*	adalimumab	LT	2005	£30 200 £40 100	1,23 1,63	4,09 5,43	1,77 2,35	2,27 3,01	2,50 3,32	3,25 4,32	2,32 3,07
	Barbieri, 2005 [15]	infliximab	1 2 LT	2000	£33 618 £36 616 £23 936	1,37 1,49 1,45	NR	2,03 2,22 1,45	2,40 2,61 1,71	2,41 2,63 1,72	2,86 3,12 2,04	2,42 2,64 1,73
	Brennan, 2004 [14]	etanercept	LT	2000	£16 330	0,66	2,04	0,97	1,23	1,3	1,64	1,17
Spondylitis ankylopoetica	Kobelt, 2007 [17]	infliximab	LT	2004	£28 300 £35 300 ^a	1,15 1,43	NR	1,71 2,14	2,02 2,52	2,03 2,53	2,41 3,00	2,04 2,55
	Ara, 2007 [18]	etanercept	2 5 15	2006	£27 600 £23 600 £22 600	0,92 0,96 1,12	2,82 2,95 3,45	1,34 1,41 1,64	1,70 1,77 2,07	1,80 1,88 2,20	2,27 2,37 2,77	1,62 1,70 1,98
	Botteman, 2007 [19]	adalimumab	1 5 30	2004	£23 097 £26 332 £47 083	0,94 1,07 1,91	3,13 3,57 6,38	1,35 1,54 2,76	1,73 1,98 3,54	1,91 2,18 3,90	2,49 2,83 5,07	1,77 2,02 3,61
	Riemsma, 2011[20]	golimumab	40	2004/11	£26 597	1,08	3,43	1,62	2,17	NR	2,76	2,81
Arthritis Psoriatica	Bravo Vergel, 2007 [21]	etanercept	10	2004/05	£26 361 £30 628 ^b	1,07 1,25	3,35 3,89	1,57 1,82	1,98 2,30	2,10 2,44	2,69 3,13	1,89 2,20
	Bojke, 2011 [22]	etanercept	40	2009	£18 000	0,73	2,25	1,07	1,35	1,43	1,81	1,29
	Bojke, 2011 [22]	adalimumab	40	2009	£15 000	0,61	2,03	0,88	1,13	1,24	1,61	1,15
	Yang, 2012 [23]	infliximab	40	2010	£23 578	0,96	NR	1,43	1,68	1,69	2,01	1,70
	Yang, 2012 [23]	etanercept	40	2010	£17 177	0,70	2,15	1,02	1,29	1,37	1,73	1,23
	Yang, 2012 [23]	adalimumab	40	2010	£18 884	0,77	2,55	1,10	1,41	1,56	2,03	1,44
Chrohn- betegség	Yang, 2012 [23]	golimumab	40	2010	£19 993	0,81	2,58	1,21	1,63	NR	2,08	2,11
	Lindsay, 2008 [24]	infliximab	5	2005/06	£26 128 £29 752 ^c	1,06 1,21	NR	1,58 1,80	1,87 2,12	1,87 2,13	2,22 2,53	1,88 2,15
	Bodger, 2009 [25]	infliximab	1	2000/08	£19 050	0,77	NR	1,15	1,36	1,37	1,62	1,37

Betegség	Első szerző, év	Szer	Időtáv, év	Költség számítás éve	Eredmény ek (ICER) £/QALY	Egy főre eső GDP (vásárlóerő paritáson) /QALY						
						Egyesült Királyság	Bulgária	Cseho.	Magyaro.	Lengyelo.	Románia	Szlovákia
			2		£21 300	0,87		1,29	1,52	1,53	1,81	1,54
	Bodger, 2009 [25]	adalimumab	1 2	2000/08	£7 190 £10 310	0,29 0,42	0,97 1,40	0,42 0,60	0,54 0,77	0,59 0,85	0,77 1,11	0,55 0,79
	Loftus, 2009 [26]	adalimumab	1	2006/08	£16 064 £33 731 ^d	0,65 1,37	2,17 4,57	0,94 1,98	1,21 2,53	1,33 2,79	1,73 3,63	1,23 2,59
	Hyde, 2009 [27]	infliximab	10	2005/07	£25 044 £33 866 ^e	1,02 1,38	NR	1,52 2,05	1,79 2,42	1,80 2,43	2,13 2,88	1,81 2,44
Colitis ulcerosa												
Psoriasis	Sizto, 2009 [28]	infliximab	1	2005/06	£42 492	1,73	NR	2,57	3,03	3,05	3,62	3,06
	Sizto, 2009 [28]	etanercept	1	2005/06	£37 676	1,56	4,79	2,28	2,88	3,05	3,86	2,76
	Sizto, 2009 [28]	adalimumab	1	2005/06	£30 ,538	1,24	4,13	1,79	2,29	2,53	3,29	2,34

^e eredmények két klinikai vizsgálat alapján ^b eredmények a legjobb/legrosszabb szcenárióban ^c lúminális/fistulázó; ^d középsúlyos-súlyos/súlyos ^e remisszóban lévőkre számítva/remisszót vagy enyhe állapotot elérőkre számolva az indukciós terápiát követően; Megjegyzés: NT= nem támogatott; LT=lifetime (élethosszig tartó); A dőlt betűk jelölik, ha a költség-hatékonyság a 3x egy főre eső GDP/QALY küszöb alá esik

*Csak a "biológiai szer mint utolsó stratégia" és a "biológiai szer, mint 3. vonalbeli terápia a korai RA betegeknél" megközelítéseket vettük figyelembe. A "biológiai szer, mint 3. vonalbeli terápia a régi RA betegeknél" megközelítés esetében a költség-hatékonyság ICER of £139,000 az infliximab, és £44,400-£141,000 az adalimumab esetében.

Forrás: [234]

Az egészségpolitikai és finanszírozási döntésekhez egyre több egészség-gazdaságtani elemzésekből származó eredményt igényelnek. Az egyes országokban sem a források sem a kapacitások nem teszik lehetővé, hogy valamennyi döntési helyzetben, helyi adatokon alapuló, naprakész egészségügyi közgazdaságtani eredmények álljanak rendelkezésre. Jól mutatja ezt, hogy a vizsgálatunk időpontjában 15 évvel a biológiai terápiák bevezetése után, a hat betegségben, nem több mint 85 költség-hasznosság vizsgálat volt fellelhető a nemzetközi szakirodalomban. Ezeknek is csak kisebb része alapult helyi költség és az orvosi gyakorlat eredményeit tükröző hatékonysági adatokon. Nagyobb részük az RCT-kből származó adatokat használta fel, amely nem tekinthető a legjobb megoldásnak. A gyógyszerek regisztrációjának idején azonban, a gyakorlatból származó adat még nem áll rendelkezésre. Az egészségpolitikai, finanszírozási döntések időpontjában tehát igen szűkösen és módszertani korlátokkal terheltan állnak rendelkezésre költség-hasznossági elemzések eredményei.

Emiatt fokozott figyelem irányul az eredmények áthelyezhetőségre, az ezzel kapcsolatos módszertani kérdésekre. Ez valamennyi ország számára fontos kérdés, és ezt az ezzel foglalkozó nemzetközi szakirodalom növekvő száma is jól tükrözi [31, 287-292]. A költség-hasznossági eredmények áthelyezése hasonló koncepció az RCT eredmények helyi szinten történő interpretációjához, az ideális körülmények között készült elemzés eredményeit, az eltérések figyelembe vételével, alkalmazni kell a helyi viszonyokhoz.

Az egyes országok jelentősen eltér(het)nek egymástól, amely különbségeket a költség-hasznossági elemzések eredményeinek áthelyezése során figyelembe kell vennünk.

A lehetséges főbb különbségek a következők:

- a komparátorok, az esetlegesen eltérő szokásos terápiás gyakorlat miatt;
- a betegek jellemzői (epidemiológia, betegség-súlyosság);
- a demográfiai különbségek, például várható élettartam;
- az egészségügyi források rendelkezésre állása és felhasználása;
- a különböző finanszírozási mechanizmusok által közvetített ösztönzők eltérése;
- különböző árszintek (munkaerő, gyógyszer, kórházi ápolás);
- a relatív árak;
- a költség-számítás metodikája;
- a dokumentáció, kódolás és aggregálás különbségei.

A sokszor eltérő terápiás gyakorlat és más okok miatt pedig a fejlett országokból származó eredmények áthelyezhetősége kérdéses. A különböző országokból az áthelyezhetőség vizsgálata nélkül átvett adatok nem alkalmasak más országban egészségpolitikai és finanszírozási döntésekhez.

Az eredmények áthelyezhetőségének módszertani vizsgálata teszi lehetővé a nemzetközi szakirodalom megfelelő felhasználását.

6.4 Egészségügyi technológiaelemzés egészségpolitika és finanszírozás

Az egészségügyi technológiaelemzés, a HTA és az egészségügyi közgazdaságtan célja, hogy információt szolgáltasson az egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozáshoz, valamint a klinikai irányelvek létrehozásához. A HTA eredmények felhasználása az elmúlt évtizedek alatt lényegesen megváltoztatta az egészségpolitikai és a finanszírozási döntéshozás korábbi folyamatát. Olyan szempontok is bekerültek a döntéshozási folyamatba, amelyeket korábban nem, vagy kevésbé vettek figyelembe, ilyen például az életminőség, beteg és társadalmi preferenciák, költség-hatékonyság és a költségvetési hatás.

Társadalmi szinten, ezzel a HTA és egészségügyi közgazdaságtan, az orvostudomány klasszikus területei mellett, egészség-nyereség növelő tényezővé vált.

Napjainkban gyakorlatilag minden európai országban megtalálhatók a HTA intézmények, köztük a legnagyobb hatású az 1999-ben alapított National Institute for Health and Care Excellence (NICE) az Egyesült Királyságban. Az Európai Bizottság által finanszírozott HTA programok 1994-ben kezdődtek, és mára egy szorosan együttműködő hálózat, az „European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) jött létre [7]. A közpénzből finanszírozandó egészségügyi technológiák (gyógyszer, diagnosztika, beavatkozások, szűrések, és más) esetén, HTA-t kell végezni valamennyi tagországban.

A nemzetközi HTA együttműködés és a Cochrane Kollaboráció között párhuzam vonható. Archie Cochrane 1972-ben felhívta a figyelmet arra, hogy nem ismerjük pontosan az egészségügyben alkalmazott beavatkozások hatásait, és kifejtette, hogy az RCT vizsgálatokból származó bizonyítékok hozzájárulhatnak racionálisabb egészségügyi költségvetés készítéséhez

is [293]. Felismerte, hogy az egészségpolitikusoknak sem állnak rendelkezésre könnyen hozzáférhető formában a RCT-kből származó tudományos bizonyítékok és hangsúlyozta: „a medicina súlyos hibája, hogy nem hozta eddig létre szak-, illetve részterületenként valamennyi fellelhető randomizált kontrollált vizsgálat rendszeresen felfrissített kritikus összefoglalóját” [294]. A Cochrane Kollaboráció ennek a kihívásnak tesz eleget [295]. Ez az együttműködés az elmúlt két évtizedben jelentős hatást gyakorolt az orvosi döntéshozásra, és napjainkban a Cochrane adatbázisok a tudományos alapú egészségügy fontos forrásai.

A HTA együttműködés célja hasonló, azaz módszertani fejlesztés és harmonizáció, valamint az eredmények közlésének standardizációja. Lényeges különbség, hogy míg a Cochrane Kollaboráció fő célja a klinikai vizsgálatok elemzése, a tudományos alapú orvosi döntéshozás segítése, addig a HTA célja az egészségpolitikai és a finanszírozási döntések informálása. A Cochrane az orvos-beteg (-betegcsoportok) közötti szinten segíti a terápiás (megelőzés, szűrés) döntéseket az egészség-nyereség növelése érdekében az ideális körülmények között készült RCT-k alapján. Ezek az eredmények, a belső validitás tekintetében azonos értékűek a világ valamennyi országában. Az RCT-k külső validitásának (általánosíthatóság, áthelyezhetőség) szempontjából azonban nem ez a helyzet. Az egészségügyi napi gyakorlat jelentősen eltér az ideális körülmények között készült klinikai vizsgálatoktól. A napi gyakorlatban megjelenő beteg nem az RCT beteg, más a betegség súlyossága, az életkora, várható élettartama, komorbiditása, a betegségfennállás ideje, illetve olyan szempontok is fontosak, amelyek az RCT-kben nem jelennek meg. Ilyenek például a beteg és társadalmi preferenciák, compliance, adherencia, munkaképesség, az egyes országokban a finanszírozás közvetítette intézményi és orvosi ösztönzők, a szokásos orvosi gyakorlat eltérései. Lényeges szempont az is, hogy az RCT-k (és más) tudományos bizonyítékok az adott betegség területén segítik az egészség-nyereség növelését, az egészségügyi közgazdaságtan és a HTA célja pedig valamiféle társadalmi szintű optimum eléréséhez való hozzájárulás. Másképpen fogalmazva, valamilyen „második legjobb” állapot elérése. Ebben a koncepcióban a terápiás küszöb, azaz a betegnek az az állapota, amely az orvosi döntéshozás eredményeképpen terápiát indikál, nem feltétlenül és nem minden esetben azonos azzal a finanszírozási küszöbvel (lásd később) amely esetén a finanszírozó biztosítja a forrásokat az adott terápiához.

Az egészségügyi közgazdaságtani és HTA elemzések első lépése az adott egészségügyi technológiák klinikai hatásosságáról rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok minőségének

vizsgálata [296]. Drummond kifejtette, hogy: “sok gyógyszer-regisztrációs célból készült klinikai vizsgálattal az a probléma, hogy a vizsgálat időtartama rövid, és az eredmények olyan klinikai végpontra vonatkoznak, amelyek nem feltétlenül függenek össze a klinikai kép javulásával.” ... „Szintén a regisztrációt célzó vizsgálatok esetén gyakran megfigyelhető, hogy a klinikai végpontok választása során gyakran a könnyebb mérhetőségi megfontolások játszanak meghatározó szerepet, nem pedig a klinikai végpontoknak az orvos illetve a betegek számára való relevanciája. Ennek gyakran az az eredménye, hogy az új gyógyszerek megkapják a regisztrációt úgy, hogy a gyógyszer hosszú távú klinikai hasznáról kevés tudományos bizonyíték áll rendelkezésre.”...„Éppen ezért a „negyedik akadály” bevezetése várhatóan több információt fog eredményezni a valós klinikai haszonról és a költség-hatékonyságról” [48, 296]. A gyógyszerek regisztrációjához szükséges klinikai hatásosság, biztonságosság és (gyártás)minőség bizonyítását nevezik általában az „első három akadálnak”. A költség-hatékonyság pedig a „negyedik akadály”, amely feltételt a gyógyszereknek teljesíteniük kell ahhoz, hogy a gyógyszerek bekerüljenek a társadalombiztosítás által finanszírozott gyógyszerek közé.

Ez a hipotézis a gyakorlatban igazolódott, sok esetben az egészségügyi közgazdaságtani elemzések fontos információforrásai a napi egészségügyi gyakorlat valós körülmények között mérhető hatékonyságnak, klinikai (egészség)haszonnak. Az egészségügy különböző szereplői sokszor eltérő mércéket használnak döntéseikhez, ugyanarról a betegségről, terápiáról, nyerségről más kimenetek alapján formálnak véleményt. Az egészségügy valamennyi szereplője egyre markánsabb elvárásokat fogalmaz meg ezen a téren. Egyre több és egyre megbízhatóbb kimenet mércéket igényelnek döntéseikhez, ezért megnőtt az igény ezeknek a kimeneteknek az egymáshoz való viszonyát vizsgáló egészségügyi közgazdaságtani kutatások iránt [44, 141, 277, 297, 298].

6.4.1 Az egészség-nyereség nagysága, értéke és társadalmi elosztása; a HTA szerepe

Miután a különböző területeken bizonyítottan elérhetők egészség-nyereségek, felmerül, hogy az egyes megbetegedésben szenvedő, eltérő demográfiai, társadalmi jellemzőkkel rendelkező csoportok hogyan részesülhetnek ebből. Vajon egy 0,7 EQ-5D pontszámmal jellemezhető egészségi állapotú beteg érje el a terápia eredményeképpen a kvázi gyógyulásnak megfelelő 0,9 EQ-5D állapotot? Vagy a 0,3 szintről próbáljuk eljuttatni a beteget a még mindig súlyos, de a

sokkal élhetőbb 0,5 szintre? Az egészség-nyereség mindkét esetben 0,2, ha csak ezt tekintjük az egészségpolitikai és finanszírozási döntés alapjának, akkor a két scenárió között nincs különbség. Az egészség-nyereség, különböző betegségekben is elérhető ezért valamiféle rangsorolás szükséges, hiszen a rendelkezésre álló lehetőségek egyetlen országban sem tesznek minden szükséglet elérését lehetővé. Ezért kell összehasonlítani az egészség-nyereségeket és azok fontosságát a legkülönbözőbb területeken, helyi adatok alapján. Néhány saját kutatást említve példaként: a hiperaktív hólyag-szindróma [280], a diabétesz [161], migrén [37], prosztatatarák [299], Clostridium difficile fertőzés és más kórházi infekciók [300-302]. Vannak olyan betegségek, ahol az adott terápiával elérhető egészség-nyerség ennél sokkal alacsonyabb, például 0,05. Ebben az esetben az előző példában említett 0,2 egészség-nyereség négy beteg terápiájával érhető el. Felmerül a kérdés, hogy a példabeli 0,2 egészség-nyereséget egy vagy négy beteg kapja. Ez a 0,05 érték közel van a valósághoz, egy-egy terápia estén az egészség-nyerség mediánja 0,05 QALY [32]. Más szerzők szerint átlagosan a terápiás és a finanszírozói döntésekkel átlagosan 0,06-0,09 QALY/beteg (0,11) eredmény eléréséről és finanszírozásáról döntenek. Ez 3-4 hét legjobb elképzelhető egészségi állapotban eltöltött időnek felel meg. Ez az egyes esetekben 0,001-24,2 QALY (minimum: <1 nap, maximum: 24,2 év jó egészségben) között változott 1995 - 2009 között [303, 304]. Adott betegségtől, betegség-súlyosságtól, terápiától, terápiás stratégiától függően nagyon nagyok az eltérések, a megfelelő orvosi, egészségpolitikai és finanszírozási döntéshez ismerni kell a konkrét értékeket. Olyan betegségek is vannak, ahol az egészség-nyereség illetve terápia hiányában az egészség-veszteség egy része a betegnél, más része a gondozónál, családtagnál jelentkezik, jó példa erre a demencia illetve a ritka betegségek, például a cisztás fibrózis és a Duchenne-féle izomdisztrófia [243, 247, 305]. Ez fontos egészségpolitikai kérdés, számszerűsítése pedig jelentős egészségügyi közgazdaságtani módszertani kihívás.

Mindezen megfontolások miatt, az elérhető egészség-nyerség (QALY) nem feltétlenül tükrözi a társadalmi értéket, ezt adott társadalomra jellemző preferenciák, elvárások, értékek befolyásolják [230, 231, 306-311]. Ezeknek a megismeréséhez nyújtanak segítséget azok a kutatások, amelyek az adott egészségi (betegség) állapot hasznosságát (fontosságát) mérik, ilyen például a migrénes állapotok hasznosságának megismerését célzó kutatásunk [37], amelynek eredményeit terjedelmi korlátok miatt nem ismertetjük. Fontos információt szolgáltatnak a betegek preferenciái, az egészségi állapotával és a terápia eredményével kapcsolatos várakozások, illetve hogy mely állapotokat milyen mértékben képesek elfogadni,

példaként említhető az ilyen célokat kitűző kutatásaink RA és psoriasis betegek esetén [221, 231, 312].

Az egyes országokban a különböző klinikai területeken és terápiákkal a különböző beteg alcsoportok esetén eltérő egy főre jutó költséggel lehet elérni egy egységnyi (1 QALY) egészség-nyereséget. Másképpen fogalmazva, minden egyes finanszírozási döntés meghatározza, hogy a betegek milyen eséllyel mekkora egészség-nyereségben részesülhetnek, és azt is, hogy társadalmi szinten mekkora az összes egészség-nyerség. A finanszírozási, azaz forrás allokációs döntések megszabják a különböző költséggel és költség-hatékonysággal elérhető egészség-nyerség területeken rendelkezésre álló forrásokat, ezáltal meghatároznak egy „második legjobb” állapotot. Minden ilyen állapothoz különböző egyéni és társadalmi szintű egészség-nyerség érték társul. Az egészségügyi közgazdaságtan és HTA ezekhez a döntésekhez járul hozzá a kutatásokból származó információval, és így segíti elő az hatékonyság-nyereség elérését az egészségügyben. Az egyes országokban, az eltérő demográfiai, megbetegedési, társadalmi viszonyok és gazdasági lehetőségek, a különböző egészség és egészségügyi preferenciák eltérő „második legjobb” állapot kialakítását teszik lehetővé és szükségessé. Ennek megfelelően eltérőek lehetnek az egyes területeken a terápiás és finanszírozási küszöbök, ezek összehangolása és a társadalmi optimum felé történő elmozdulás a célja és feladata az egészségpolitikának és finanszírozásnak. Az egészségügybe bekerülő új gyógyszerek, indikációk és eljárások folyamatosan módosítják az elérhető társadalmi optimumot, és a „második legjobb” állapotot, így az egészségügyi közgazdaságtani és HTA számításokat is folyamatosan aktualizálni kell.

6.4.2 Az egészségügyi technológiaelemzés hazánkban és Közép- Kelet-Európa országaiban

Vizsgálatunk eredményét közleményünk tartalmazza részletesen, ebben a fejezetben a legfontosabb eredményeket tárgyaljuk [277].

6.4.2.1 Létrehozás, intézményesítés

A HTA létrehozás és intézményesítés szempontjából lényeges kérdések a jogi háttér, a szervezeti felépítés, az emberi erőforrás kapacitás és az elemzett technológiák áttekintése.

A vizsgált KKE országok mindegyikében jogszabályok rögzítik a HTA szerepét. Lengyelországban 2004-óta önálló HTA intézet működik. A többi ország nagy részében a HTA intézmények a minisztériumokon belül működnek, például hazánkban 2004, Romániában és Bulgáriában 2013 óta. Hazánkban ez a szervezet a GYEMSZI Technológia-értékelő Főosztály. A Cseh Köztársaságban a HTA az egészségbiztosítón belül van. Magyarországon és a KKE országokban a HTA kialakulását és működését korábbi közleményeinkben részletesen elemeztük [44, 298, 313-315].

Lengyelországban a HTA intézményben 60 főállású munkatárs dolgozik, hazánkban ez a szám 2004 -2013 között 6-8 fő, Romániában és Bulgáriában 1-2 fő volt, Cseh országban nem ismert a számuk, becslések szerint tíz főnél kevesebb.

Az új technológiák közül a gyógyszerek esetén valamennyi országban megkövetelt a HTA eredmények felhasználása a finanszírozási döntések során. (Hazánkban a 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet, a 6/a. számú melléklete tartalmazza a gyógyszerbefogadás előfeltételeként megfogalmazott főbb elvárásokat.) Vannak országok, amelyek esetén valamennyi olyan technológia esetén szükséges a HTA elemzés, amely társadalombiztosítási finanszírozást szeretne kapni (például Lengyelország, Románia). Más országokban ez a kötelezettség a gyógyszerek mellett az egészségügyi segédeszközökre is vonatkozik. A vakcinák általában beletartoznak azon technológiák körébe, amelyek esetén a finanszírozás előfeltétele a HTA elemzés elkészítése, de vannak olyan országok is, ahol erre nem terjed ki a HTA (például Magyarország és Bulgária).

6.4.2.2 A HTA végzésének leírása és standardizáció

Ezen a téren a hivatalos HTA irányelvek, az egészségügyi közgazdaságtani elemzés esetén a helyi adatok felhasználására vonatkozó rendelkezések, a pozitív finanszírozói döntések kritériumai, a népegészségügyi prioritások, valamint a népegészségügyi prioritások és a HTA összefüggésének vizsgálata célszerű.

A HTA végzésének módszertanát irányelvek rögzítik az egyes országokban, ezek között jelentős eltérések mutathatók ki. Lengyelországban a legtöbb döntés helyi adatok alapján végzett HTA eredmények alapján történik. Ez stratégia a Nyugat-Európai gyakorlatot követi, megfelelő az ország sajátosságait figyelembe vevő egészségpolitikai és finanszírozási döntésekhez [277]. Romániában a használatban levő HTA irányelv azt mutatja, hogy jelentős mértékben támaszkodnak a brit és a francia HTA eredményekre, miközben az egészségügyi közgazdaságtani elemzésekhez előírják a helyi adatok használatát. A romániai stratégia hasznos lehet a HTA alapú döntéshozás kialakításának kezdetén akkor, ha gyorsan, infrastruktúra, szakember és forrás nélkül kell ellátni tájékoztató jellegű információval az egészségpolitikát és finanszírozást. Romániában a HTA bevezetésének a kötelezettsége része volt a 2009-2010-es világbanki megállapodásoknak. Ennek a stratégiának igen sok hátránya lehet azonban. A más országokból származó HTA eredmények magukban foglalják a forrás-ország egészségpolitikai prioritásait, lakossági preferenciáit, szokásait, demográfiai, morbiditási mortalitási és költség viszonyait. Egy KKE országban nem lehet hatékony döntéseket hozni olyan input adatok alapján, amely alapján például a brit egészségügyi kormányzat hoz döntéseket, ehhez túlságosan nagyok az országok közötti különbségek. A magyarországi és bulgáriai HTA irányelv hasonló a nemzetközileg használatos irányelvekhez, mindkét országban használják a nemzetközi, különösen a brit HTA eredményeket és az elemzésekhez helyi adatokat kell használni [51, 277]. Az országok többségében ugyan fontos információforrás a más országokból származó HTA eredmények, amelyek azonban az áthelyezhetőség vizsgálata és az ezt követő adaptáció után használhatók fel. A korábban a Doktori értekezésben tárgyalt eredmény áthelyezés (lásd: 6.3.4 fejezet) módszertan nagyon hasznos lenne, erre nézve azonban nincs javaslat egyik ország HTA irányelvében sem.

Érdemes megjegyezni, hogy valamennyi országban vannak hivatalosan publikált népegészségügyi prioritások, azonban a HTA és a népegészségügyi prioritások között nincs

kimutatható kapcsolat. A HTA célja a finanszírozási döntések elősegítése mellett az egészségpolitikai és népegészségügyi célok kijelöléséhez, megvalósításához való hozzájárulás, ezen a téren még sok kihasználatlan lehetőség van a KKE országokban. A finanszírozási döntéselőkészítés során a különböző társadalmi értékek, preferenciák prioritások, egészségpolitikai célok hogyan jelennek meg, erre nézve egyik országban sem rendelkezünk információval. Vannak különböző befogadási döntéseket segíteni hívatott pontrendszerek (u.n. Multicriteria decision analysis) a hazai fekvőbeteg finanszírozásban is [316, 317], de az hogy az értéket, a fontosságot tükröző és így a finanszírozás alapját képező súlyok (szorzók) hogyan és mi alapján kerültek kialakításra és milyen megfontolást tükröznek nem ismert.

6.4.2.3 Megvalósítás

A HTA végzése esetén a gyártó/forgalmazó által fizetendő díj, a HTA döntések folyamata, az elvégzett HTA-k és finanszírozási döntések száma, a gyógyszerekkel kapcsolatos döntések száma, a gyógyszerekkel kapcsolatos döntések száma és a HTA anyagok és a döntések indokainak a hozzáférhetősége kerül tárgyalásra ebben az alfejezetben.

Az egészségügyi technológia (legtöbbször gyógyszer) társadalombiztosítási finanszírozását kérvényező gyártónak/forgalmazónak, Románián kívül a többi országban díjat kell fizetnie a HTA végzésért. Lengyelországban ez 25 ezer €, hazánkban 1,5 millió Ft, Romániában 1 300 €. A döntések folyamata az egyes KKE országokban eléggé hasonló, a társadalombiztosítási befogadási kérelmeket, többek között a HTA eredmények alapján a különböző döntéshozási fórumok bírálják el (biztosító, minisztérium). A KKE országokban a HTA elemzést szinte kizárólagosan a gyógyszer és más egészségügyi technológiák társadalombiztosítási finanszírozási döntéselőkészítése során alkalmazzák. Ettől függetlenül, egészségpolitikai, népegészségügyi döntéselőkészítés céljából elenyészően kis mértékben alkalmazzák, holott az egészségügyi közgazdaságtan és HTA elemzések haszna ezeken a területeken is jelentős, amint azt a fejlett országok példája is mutatja.

A HTA elemzések során a klinikai hatásosság mellett a biztonságossági végpontokat minden országban vizsgálják. Lengyelországban a társadalombiztosítási kérelmek elutasítása indokaként, az esetek jelentős részében biztonságossági problémák állnak [277, 318, 319]. Más országokból nem állnak rendelkezésre ennek megítéléséhez szükséges adatok. Az érvényes HTA irányelv alapján, valamennyi KKE országban vizsgálni kell az adott gyógyszer célpopulációjának a nagyságát, a betegségterhet, a terápia költségét, az életminőséget, a

költség-hatékonyságot és a költségvetési hatást, különböző időtávokon, amely általában 1-3 év, 1-5 év illetve hosszabb idő is lehet 10 év, illetve élethossz.

6.4.2.3.1 *Finanszírozási küszöb*

A pozitív finanszírozói döntések kritériumai közül kiemelendő a finanszírozási küszöb alkalmazása, amely a fejlett országokban kezdődött a 90-es években [320]. Az egyes országokban más-más finanszírozási küszöböt állapítottak meg, ez az összeg az európai országokban általában a 20 - 50 ezer € [48, 321], Ausztráliában 55 - 80 000 \$, Kanadában 50-100 ezer CAD között van [322]. Az egészségpolitikai és finanszírozási döntésekhez költség-hatékonysági regiszterek állnak rendelkezésre a fejlett országok egy részében [323, 324].

A WHO ajánlása szerint a küszöbnek 2-3 GDP/fő összegnél célszerű lennie [49, 50]. Valamennyi KKE országban a 2-3 GDP/fő/QALY finanszírozási küszöböt alkalmazzák, a legtöbb országban pl. Cseh Köztársaság, Lengyelország, Magyarország, Románia, jogszabályban meghatározva.

Hazánkban, az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve [51] az egészségügyi közgazdaságtani elemzések készítéséhez „c)” paragrafusa szerint, az elérhető GDP adatok alapján, az egy főre jutó bruttó hazai össztermék kétszeresénél kisebb inkrementális költség-hatékonysági rátával rendelkező egészségügyi-technológiák költség-hatékonynak minősülnek, a háromszorosánál nagyobb összeggel rendelkező egészségügyi technológiák nem tekinthetők költség-hatékonynak. Ez azt jelenti, hogy egy QALY egészség-nyereségért a hazai társadalombiztosítás 2-3x 13 909 US\$-t (6 - 9 millió Ft.) fizet Magyarországon. Ez az összeg a GDP-től függően országonként változó, a finanszírozó Bulgáriában például 2-3x 7 287 US\$ fizet 1 QALY egészség-nyereségért. (Összehasonlításképpen megjegyezzük, hogy a 2010-2014 időszakban az Egyesült Királyságban az 1 főre eső GDP 41 787 US\$ volt.

Ez az összeg első ránézésre jelentősnek tűnhet, azonban sok megbetegedés esetén nagyon kevés az elérhető életminőség nyereség, ilyenek például az onkológiai, immunológiai és ritka betegségek egy része, a palliatív beavatkozások, a védőoltások, prevenciós és szűrési programok. Az RA betegség biológiai terápiája esetén például a költség-hatékonyság igen tág határok, 24 – 506 ezer £/QALY (10,0 - 210,9 millió Ft.) között változik [206]. Hasonlóan szórás jelentős mutatható ki a különböző klinikai területek és terápiák között is [82, 93, 233, 284-286].

A finanszírozási küszöb alkalmazása illetve annak szintje (26. táblázat) egészségpolitikai kérdés, hiszen ez a döntés szabja meg az egyes betegségekben (és betegség súlyosságban) szenvedők terápiához jutását. A finanszírozási küszöb értéke egy fontos tájékoztató információ lehet a döntéshozás számára, de nem helyettesítheti a döntéshozást. A finanszírozási küszöb koncepcionális és módszertani vonatkozásairól kiterjedt és intenzív szakmai viták folynak [44]. Egyfelől egy ilyen „kemény” finanszírozási küszöb hasznosnak tűnhet, hiszen csökkentheti a szakmailag megalapozatlan és ad hoc döntések esélyét és garantálhatja a szűkösen rendelkezésre álló források hatékony felhasználását. Eszerint, a döntési logika szerint minden technológiát (gyógyszer, beavatkozás, szűrés diagnosztika) finanszírozni kell, amelynek költség-hasznossága a finanszírozási küszöb alatt van, és egyiket sem, ami a küszöb felett helyezkedik el. Azonban, a küszöb és általában egy beavatkozás költség-hasznossága nem elegendő információ annak a megítéléséhez, hogy az adott technológia finanszírozása esetén mennyire megfelelően került a pénz elköltésre. A „value for money” megítéléséhez adott esetben sok más tényezőt is figyelembe kell venni [323, 325]. Ilyen tényezők például a fontossági, az etikai és méltányossági megfontolások, egészségpolitikai célok, a küszöb feletti költség-hasznosságú technológiák finanszírozási döntéshozása esetén. Példaként említhető ezen a téren sok ritka betegség, különböző diagnózisok és egészségi állapotok (betegség-súlyosság) az onkológia területén, számos krónikus megbetegedés és állapot, prevenció és szűrés, amelyek esetén az adott beavatkozás, belátható időtávon vizsgálva, kedvezőtlen (értsd: küszöbnél magasabb) költség-hatékonysággal rendelkezik. Hasonló megfontolás érvényes azonban a finanszírozási küszöb alatti, azaz költség-hatékony, szolgáltatásokra is. Attól még, hogy egy gyógyszer költség-hatékony, vagy sem, nem feltétlenül szükséges társadalombiztosítási büdzséből finanszírozni, illetve a finanszírozási kérelmet elutasítani. Az egészségpolitika feladata annak megállapítása, hogy mi fontos (betegség, betegség csoport) és mennyire fontos (milyen a finanszírozás mértéke), azaz világos rangsorok felállítása [326].

A HTA alapú társadalombiztosítási döntésekben más megfontolások is szerepet játszanak. Egyrészt, a kedvező költség-hasznosságú és emellett a lakosság számára részben (co-payment) vagy egészében megfizethetőnek ítélt gyógyszerek esetén nincs vagy részleges a finanszírozás. Tehát nem kerül finanszírozásra minden, ami a finanszírozási küszöb alatt van, annak érdekében, hogy a lakosság számára megfizethetetlenül drága gyógyszerek (pl. biológiai szerek) finanszírozása lehetséges legyen. Másrészt a legtöbb ország átfogó egészségügyi szolgáltatások biztosítására törekszik, azonban egyre inkább az is cél, hogy a nem feltétlenül szükségesnek ítélt gyógyszereket, szolgáltatásokat kivegyék a társadalombiztosítási

finanszírozással nyújtott, az alapvető egészségügyi ellátásokat tartalmazó csomagból, annak érdekében, hogy a többi bent maradjon. Nemzetközi project keretében vizsgáltuk a különböző lakossági finanszírozási megoldásokat hazánkban. Kiemelten foglalkoztunk a hivatalos vizitdíj és a hálapénz szerepével a különböző co-paymentek hatásával és az ezekkel kapcsolatos lakossági véleményekkel preferenciákkal, az eredményekre terjedelmi okok miatt a Doktori értekezésben nem térünk ki [327-331].

6.4.2.3.2 *Transzparencia*

A HTA eredményei és a döntések dokumentumai hozzáférhetők és a folyamat meglehetősen transzparens Lengyelországban. Egyre több ilyen információ hozzáférhető Romániában is, míg a többi országokban ezen információk nyilvános adatbázisokban nem lelhetők fel. A HTA eredmények alapján hozott finanszírozási döntések tapasztalatait átfogóan és többször is eddig csak Lengyelországban elemezték és publikálták. Hazánkban egy korlátozott felmérés készült mindössze, amely azt mutatta, hogy a vizsgált gyógyszeres terápiák célpopulációjának nagysága nem volt ismert az esetek 16%-ban, a költségvetési határról nem volt információ az esetek 64%-ában, míg a költség-hatékonysági vizsgálat hiányzott az esetek 92%-ában. Ez a felmérés 2005/2006-ban készült, de azóta sem publikáltak hasonló felmérésből származó eredményeket [332]. Más országból nem rendelkezünk ilyen információval.

6.4.2.3.3 *A döntések száma*

A HTA alapú finanszírozási döntések száma valamennyi KKE országban emelkedő tendenciát mutat. Lengyelországban 2004-2013 között 870 HTA alapú finanszírozási döntés született. Ebből gyógyszerrel kapcsolatos 742, a pozitív döntések száma pedig 547 volt. Cseh országban ez a szám nem ismert. Hazánkban 2004 -2013 között 1250 elemzés/bírálat készült, amely alapján finanszírozási döntést hoztak. Ezeknek a technológiák, diagnózisok közötti megoszlását, a pozitív és negatív döntések számát illetve okait nem ismerjük. Romániában és Bulgáriában a 2013-ban alapított HTA centrumok 167 és 267 döntést hoztak. Romániában a 167 döntés közül 130 volt pozitív, a Bulgáriai adatot nem ismerjük. A KKE országokban jelenleg még kevés a HTA kutatások és publikációk száma, a fejlett országokhoz hasonlóan, azonban ez a szám növekvő tendenciát mutat [44, 141, 297, 298, 313-315, 333].

6.4.2.4 A szakmai fejlődés további lehetőségei

Felmérésünk azt mutatja, hogy valamennyi KKE országban kevés egészségügyi közgazdász és HTA szakember található. Az ezen a területen speciális képzést nyújtó felsőoktatási képzési lehetőségek is igen korlátozottak.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy a fejlett országokban az egészségpolitika és a finanszírozási döntések egyre nagyobb része születik HTA eredmények felhasználásával. Mivel az egészségügyi közgazdaságtan és HTA alapú a döntések lényegesen befolyásolják az egészségügyet, egészségpolitikát és a napi orvosi gyakorlatot, ezért ezek a tudományágak ma már integráns részei az orvostudománynak és egészségügynek. Ez azt is jelenti, hogy az ezen eredmények alapján hozott döntések az egyes klinikai területen, és az adott országban hatást gyakorolnak az elérhető egészség-nyereségre, azaz arra, hogy mely beteg kaphat és milyen ellátást, milyen lesz a gyógyulás folyamata és minősége, illetve az esély az elkerülhető betegségek megelőzésére.

A KKE országokban ezen a téren a fejlődést lassítja, hogy a betegségek prevalencia és incidencia adatai az esetek egy részében nem állnak rendelkezésre, illetve az adatok validitása ismeretlen. A különböző, a betegség-súlyosság, terápiás anamnézis (korábbi sikertelen DMARD kezelés RA-ban) és más szempont (betegség-súlyosság) szerint képzett alcsoportok esetén pedig még nagyobb az adathiány. Régióban például az immunológiai hátterű gyulladásos betegségek esetén igen kevés közlemény lelhető fel a szakirodalomban [149, 283, 334, 335]. Az esetek jelentős részében az epidemiológiai és költség adatokat is az egészségügyi közgazdaságtani és HTA kutatások részeként kell előállítanunk. Kutatásaink során hasonló a tapasztalatunk más területeken is, például a demencia [243, 273], a nem diabétesz neuropátia [336], osteoporissal összefüggő törések [170], C. difficile okozta kórházi fertőzések [301]. Ugyanez mondható el a betegség-teher vizsgálatokról is, amelyről szintén igen korlátozottan állnak rendelkezésre adatok [46, 47, 158, 161, 175, 239, 240, 244, 245, 247, 278, 279, 337].

A Doktori értekezésben tárgyalt kutatásokon kívül, további HTA elemzéseket is publikáltuk a reumatológia [338-343] [9, 267, 281, 282, 344, 345], osteoporosis terápia [175, 177, 346], bőrgyógyászat [342], onkológia [241], kardiológia [340], urológia [278, 279], és az infektológia [300, 301, 347] területén.

7 Új eredmények

1. Szisztematikus folyóiratkeresés és metaanalízis

Elsőként írtuk le, hogy az AP terápiájában alkalmazott adalimumab, etanercept és infliximab klinikai hatásossága között ACR50 végpontban mérve nem mutatható ki szignifikáns különbség. Bizonyítottuk, hogy rituximab és a TNF-alfa gátlók (adalimumab, etanercept, infliximab) klinikai hatásossága és biztonságossága között, RCT vizsgálatok alapján nincs szignifikáns különbség az RA terápiájában ACR20 végpontban mérve. Elsőként igazoltuk, hogy RA-ban és SPA-ban, a biohasznos és a biológiai szerek (infliximab biohasznos, abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) klinikai hatásossága és biztonságossága között, RCT vizsgálatok alapján nem mutatható ki szignifikáns különbség ACR20 és ACR50, illetve ASAS20 végpontban mérve.

2. Rheumatoid arthritis

Elsőként mértük fel az RA betegek demográfiai és klinikai jellemzőit, egészségi állapotát, betegség-progresszióját és terápiáját és az RA betegségterhét hazánkban és régióinkban. Elsőként vizsgáltuk az RA betegek életminőségét hazánkban, és mutattuk ki hogy az RA betegek életminősége az azonos korú általános magyarországi lakossághoz hasonlítva, mindegyik korcsoportban szignifikáns rosszabb, és igazoltuk, hogy az RA okozta egészség-veszteség, más korábban már súlyos betegségként nyilvántartott betegségekhez képest is jelentős. Bizonyítottuk, hogy az EQ-5D-val jól elkülöníthető egymástól a biológiai terápiában nem részesülő, reumatológiai centrumokban kezelt általános RA populáció, a biológiai naiv, biológiai terápiára kerülő betegek populációjától (EQ-5D 0,46 vs. 0,35, a különbség szignifikáns). Igazoltuk, hogy a funkcionális és általános egészségi állapot közötti függvénykapcsolat és a HAQ csoportonként EQ-5D index átlag értékek hasonlóak a nemzetközileg közölt értékekhez, ezért szakirodalomban közölt eredmények megalapozottan használhatók fel hazánkban.

3. A biológiai terápiák adherenciája; compliance és perzisztencia RA-ban

Tudomásunk szerint publikációnk az első biológiai terápiák adherenciájával foglalkozó szisztematikus áttekintés a nemzetközi szakirodalomban. A szakirodalom szisztematikus áttekintése alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy: a) a compliance és a non-compliance elkülönítésére szokásosan használt 80% határérték pont lehet, hogy irreleváns; b) valószínűleg,

nem csak a 100% compliance tekinthető optimálisnak a terápiás cél elérése szempontjából; és c) a perzisztenciát a klinikai hatékonyság jellemzőjének (proxy) is tekinthetjük, azonban ez egyéb tényezőktől is függ, például a rendelkezésre álló biológiai szerek számától, ezért az összehasonlítás nagy óvatossággal végezhető.

4. Arthritis psoriatica

Először közöltük a szakirodalomban, hogy a funkcionális állapot (HAQ), a betegség-aktivitás (DAS, BASDAI), és a beteg és az orvos véleményét kifejező VAS skálák szoros összefüggést mutattak a generikus (EQ-5D), és a betegség-specifikus (PsAQoL) életminőséggel. Az EQ-5D és a PsAQoL értéke pedig a HAQ, BASDAI és a fájdalom mértékével volt a legszorosabb kapcsolatban. Európában másodikként végeztünk AP betegségteher vizsgálatot. A szimmetrikus polyarticularis forma esetében a legnagyobb a betegség-költség. A teljes költség a HAQ és a PsAQoL, a közvetlen egészségügyi költség a PASI pontszámmal, és az orvos véleményével a betegségről vannak a legszorosabb kapcsolatban. Bizonyítottuk, hogy AP-ben a HAQ pontszám hasonlóan jól jelzi az életminőség alakulást, mint RA-ban, és a kapcsolat erőssége is hasonló. Hazánkban és régióinkban elsőként publikáltuk, hogy a betegek életminősége csökkent, mind a generikus EQ-5D (0,47), mind a betegség-specifikus PsAQoL (7,7) mércék szerint, a betegek életminősége (EQ-5D mércével mérve) jelentősen rosszabb, mint az általános lakosságé (a különbség 0,37 pont).

5. Systemás sclerosis

Elsőként vizsgáltuk Európában az SSc megbetegedés közvetlen és közvetett költségeit. A betegség-aktivitás a legfontosabb költséget meghatározó tényező, a betegség-súlyosság pedig a közvetlen költséggel mutat jó korrelációt. Az EScSG Activity Index szoros korrelációt mutatott mindegyik költség-kategóriával, a betegség súlyosságát mérő Disease Severity Scale (DSS), a HAQ és az S-HAQ pedig a direkt költségekkel.

6. Középsúlyos és súlyos psoriasis

Vizsgálatunk az első, amely bizonyítékokat szolgáltatott arról, hogy azoknak a betegeknek rosszabb az életminősége, akiknél a psoriasis a ruhával nem fedett, látható bőrfelületen helyezkedik el. A szakirodalomban az eddigi legtöbb, összesen tíz olyan változót azonosítottunk, amelyek az EQ-5D és DLQI lehetséges prediktorai. Ezek az EQ-5D varianciájának 48,8%-át magyarázzák, amely 17,7%-kal több, mint amit megelőzően közöltek

a nemzetközi szakirodalomban. Elsőként vizsgáltuk a szakirodalomban a betegek élettartamukkal kapcsolatos szubjektív várakozásait, amely azt mutatta, hogy a férfiak $2,73 \pm 11,14$ évvel több várható élettartamot, ezzel szemben a nők $5,23 \pm 9,34$ évvel kevesebb élettartamot várnak, mint az életkor és nem illesztett statisztikailag várható élettartam. Elsőként vizsgálatuk a betegek életminőséggel kapcsolatos várakozásait, a betegek a kérdőíves felmérést követő 6 hónapban átlagosan $0,1 \pm 0,23$ EQ-5D pontszám javulást várnak, amely megfelel a klinikailag minimálisan fontos különbségnek ($0,09$ EQ-5D).

7. Költség-hatékonyság és költségvetési hatás

Hazánkban és régióinkban először közzeltünk eredményeket a rituximab költség-hatékonyságáról és költségvetési hatásáról RA-ban.

8. Költség-hatékonysági eredmények áthelyezhetősége a Közép-Kelet Európába

Elsőként becsültük a költség-hatékony árat és a biológiai terápiák költség-hasznosságát az RA, AP, SPA, CD, CU és psoriasis diagnózisok esetén a KKE országokban és bizonyítottuk, hogy a betegségek biológiai terápiája nagyrészt a 3 GDP/fő/QALY finanszírozási küszöb alatt van.

9. A HTA szerepe a Közép-Kelet Európában

Elsőként elemeztük a HTA módszertanát és szerepét a KKE országokban. Bizonyítottuk, hogy a HTA integráns része az orvosi, egészségügyi döntéshozásnak, alkalmazásuk hatékonyság-nyereség elérésére vezethet.

8 Az eredmények gyakorlati jelentősége

Az egészségügyi közgazdaságtan és technológiaelemzés fő célja az, hogy kutatási eredményeivel informálja az egészségpolitikát, az egészségügyben dolgozó különböző szakmák képviselőit, valamint a finanszírozókat annak érdekében, hogy az egészségügyben hatékonyság-nyerség (azaz nagyobb egészség-nyereség, költség-hatékony módon) legyen elérhető [307, 348-352].

Hogyan szolgálja az egészségügyi közgazdaságtan és a HTA ezeket a célokat?

A klinikai hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó információ forrása napjainkban az RCT vizsgálatok metaanalízise (4.1., 5.1., és a 6.1. fejezet). A metaanalízisek eredményeinek gyakorlati alkalmazása során vizsgáljuk az adott helyen a betegpopuláció demográfiai, megbetegedési jellemzőit és a helyi terápiás szokásokat. Ennek segítségével tudjuk meghatározni a helyi igények/lehetőségek mellett elérhető legjobb eredményeket, azaz a helyi 'második legjobb' állapotot.

A betegségteher vizsgálatok segítségével (4.2., 5.2. és a 6.2. fejezet) megismerhető a hazai betegek egészségi állapota, életminősége, betegség-költsége, így össze tudjuk hasonlítani az új terápia alkalmazásával várható eredményeket a nemzetközi közlésekkel. A szokásos terápia ismerete azért szükséges, mert ezt váltja fel az új gyógyszer, enélkül nem tudjuk kiszámolni, hogy mennyivel kerül többre és mennyivel több egészség-nyereség képződik. Nemcsak az a fontos ugyanis, hogy milyen új gyógyszer (vagy eljárás) kerül a terápiás palettára, hanem az is, hogy mit vált fel a szokásos terápiában, hiszen az új technológia költsége és egészség-nyeresége a már széleskörben használatban levő terápiához hasonlítandó.

Az adott probléma (betegség, állapot) egészségpolitikai jelentőségét jól jellemzi a betegségteher (4.2., 5.2., és 6.2. fejezet). Ennek az egészségi állapot és életminőség az egyik komponense, a másik a betegséggel összefüggő költség. Ha csak a direkt költségről van adatunk és nem ismerjük az indirekt költséget, melyek krónikus betegségek esetén meghaladják a teljes költség 50%-át (6.2. fejezet), akkor nem ítéltethető meg az adott betegség tényleges társadalmi terhe. Ennek hiányában megalapozott egészségpolitikai és finanszírozási döntés sem hozható. A teljes költség ismerete szükséges a költség-hatékonyság, költség-haszon és költségvetési hatás vizsgálatokhoz is (6.3. fejezet).

Tudnunk kell azt is, hogy az adott terület (megbetegedés, állapot, terápiával elérhető eredmény) milyen fontossággal bír az orvosnak, betegnek és a társadalomnak. Ehhez figyelembe kell venni a várakozásokat, preferenciákat, prioritásokat, ezek sokszor ország specifikusak, nem vagy nagyon nehezen transzferálhatók. Példaként említhető a gyulladásos hátterű immunológiai kórképek esetén alkalmazható biológiai terápiákhoz való hozzáférés igen jelentős különbsége a KKE országokban, amely nem magyarázható GDP különbségeivel, demográfiai vagy epidemiológiai különbségekkel (6.2.1.1. fejezet).

Egy adott egészségi probléma betegségterhe azonban különböző a beteg, a családja, az orvos, a finanszírozó és a társadalom szemszögéből nézve. Egyrészt a különböző szereplők a probléma súlyát, fontosságát más-más dimenziókban látják, amelyeket eltérő mércékkel lehet mérni, illetve az azonos dimenzióknak más fontosságot rendelhetnek. A Doktori értekezésben több ilyen példát is tárgyalunk, amelyben az orvos és a beteg szempontjai, fontossági súlyai eltérőek. Jó példa erre a psoriasisban a PASI index és az EQ-5D viszonylag gyenge kapcsolata (6.2.4.1. fejezet). Ezek az eltérések a Doktori értekezésben terjedelmi okok miatt nem tárgyalt neurológiai és pszichiátriai területen végzett kutatásaink eredményei szerint is észlelhetők [37, 243, 245, 248, 274]. A különböző mércék közötti összefüggések elemzése teszi lehetővé, hogy az orvos, az egészségpolitika és a finanszírozó számára egyaránt használható legyen az információ (6.2.1.1.5., 6.2.1.1.6., 6.2.2.1.3., és a 6.2.4.1.1. fejezetek)

Annak a vizsgálata is fontos, hogy egy-egy ország lehetőségei milyen forrás felhasználást tesznek lehetővé az egészség-nyereség elérése érdekében. Azaz a „mennyit költhetünk egy egységnyi egészség-nyereségre”, illetve a „mekkora költségvetési hatás vállalható” kérdésre is válaszolni kell (4.3., 5.3. és a 6.3. fejezet). Mindehhez jelentős mennyiségű és folyamatosan napra kész információt igényel az orvos-szakma, egészségpolitika és a finanszírozás. Ezeknek egy részét, amely ország-specifikus, célszerű helyi adatgyűjtések, kutatások segítségével előállítani. Más részük a szakirodalomból, áthelyezhetőségük elemzése után, megfelelő adaptációval kinyerhető. Fontossága miatt az áthelyezhetőség, mint kutatási téma szerepel az Értekezésben (4.3.2., 5.3.2. és a 6.3.4. fejezetek). Ez hazánk és más KKE országok esetén nagyon lényeges, mivel igen kevés a helyi kutatási eredmény.

A gyorsabb, jobb és költség-hatékony döntési mechanizmusok kialakítására való törekvés az oka annak, hogy erőteljes harmonizációs törekvéseknek lehetünk tanúi a HTA alapú egészségpolitikai és finanszírozási döntések módszertanának terén. Hasonló a helyzet ezen a téren, mint a különböző orvosi területek nemzetközi irányelveinek a kialakítása során, amelyek egyik célja a harmonizálás, standardizálás a nemzetközi összehasonlíthatóság megteremtése. Ebben a nemzetközi együttműködésben csak akkor lehet eredményesen részt venni, mások eredményeit és tapasztalatait felhasználni, ha hasonló rendszert működtetünk, és pontosan tisztában vagyunk a különbségekkel, valamint annak okaival is. Az egyes országok egészségügye és eredményei függenek az egészségpolitikai céloktól, finanszírozási lehetőségektől és a döntéshozatali mechanizmusoktól. Az egészségpolitikák, az egészségügyi teljesítmények nemzetközi összehasonlítása fontos információkkal szolgál, ehhez azonban ismernünk kell a hasonlóságokat és a különbségeket [353-355]. Ezért lényeges elemezni, hogy a hazai és a KKE országok HTA módszertana és HTA alapú döntéshozása mennyiben hasonló illetve különböző (6.4.2. fejezet). Ezek az országok valamilyen módon a fejlettebb országok gyakorlatát próbálják követni, sajátosságaiknak, lehetőségeiknek megfelelően, többé-kevésbé eltérően. A különböző megoldások eltérő eredményre vezethetnek, amelyeket jobban megismerve a hazai alkalmazások hatékonysága is javítható.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy az egészségügyi közgazdaságtan és a HTA célja, az orvos-szakma, és más egészségügyi szakmák, az egészségpolitika és a finanszírozás informálása, hatékonyság-nyereség elérése érdekében. A szakirodalom azt mutatja, hogy ennek a módszertannak a használatával megvan a lehetősége annak, hogy az aggregált egészség-nyereség költség-hatékony módon növekedjék [1, 43, 48, 349, 356, 357]. Az egészségügyi közgazdaságtan és a HTA célja, azaz a hatékonyság nyereség tehát elérhető. Kutatásaimmal ehhez kívántam hozzájárulni.

9 Köszönetnyilvánítás

Hálás vagyok Jenei György professzor úrnak, hogy lehetővé tette kutató és oktató munkám elkezdését a Budapesti Corvinus Egyetemen, és végig segített abban, hogy 1996-tól, a kezdetben egyszemélyes 'munkacsoportból' 2014-re Egészségügyi Közgazdaságtani Tanszéket tudjak létrehozni, és Gál Ágnes igazgató asszonynak a sok támogatásért, amely lehetővé tette a kutatások elindulását. Köszönettel tartozom a Budapesti Corvinus Egyetemen jelenlegi és korábbi munkahelyi vezetőimnek az elmúlt két évtizedben kapott folyamatos támogatásukért.

Köszönettel tartozom PhD témavezetőimnek, Niek S. Klazinga, Rozgonyi Ferenc és Jenei György professzor uraknak, tanárainknak, kollegáimnak különböző egyetemeken akik lehetővé tették, hogy az egészségügyi közgazdaságtan és egészségügyi technológiaelemzés területén tanulhassak és tapasztalatot szerezzek, közülük is elsősorban Tony Culyer, Mike Drummond, Frans Rutten, David Banta, Egon Jonsson, Dev Menon, Bengt Jonnson, Avedis Donabedian professzor uraknak, akiktől a szakmát megtanulhattam.

Doctor honoris causa és honorary university professzoraink Niek Klazinga, August Osterle, Werner Brouwer, Boncz Imre és Mészáros Ágnes és Ron Akehurst sokat segítettek, köszönettel tartozom ezért.

Munkatársaimnak, kollegáimnak, PhD hallgatóknak nagy köszönettel tartozom, eredményeinket együtt értük el, Péntek Mártának, Brodszky Valentinnek, Baji Petrának, Koncz Tamásnak, Rencz Fanninak.

Köszönetet mondok a különböző orvosi és közgazdaságtani területeket művelő kollégáknak, akiktől tanulhattam, és akikkel együtt kutathattam, Czirják László, Poór Gyula, Szekanecz Zoltán, Kárpáti Sarolta, Remenyik Éva, Szegedi Andrea, Kemény Lajos, Bereczky Dániel, Komoly Sámuel, Géher Pál, Banai János, Szűcs Gabriella, Sütő Gábor, Wikonkál Norbert, Kornai János, Zsarnóczai Sándor, Hajdú Ottó, professzoroknak, Szántó Sándor, Holló Péter, Lakatos Péter, Nagy György docens uraknak.

Nagyon köszönöm az együttműködését azoknak a kollegáknak, akikkel az egyes kutatások során együtt dolgozhattam, és akikkel társszerzőként együtt publikálhattam.

10 Irodalomjegyzék

- [1] *Chambers, J. D., Lord, J., Cohen, J. T., Neumann, P. J., Buxton, M. J.*: Illustrating potential efficiency gains from using cost-effectiveness evidence to reallocate Medicare expenditures. *Value Health*. 2013, *16*, 629-38.
- [2] *Gulácsi, L., Boncz, I., Baji, P., Péntek, M.*: Költségszámítás In: Gulácsi L, editor. Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés. Budapest: Medicina Könyvkiadó ZRT; 2012. p. 135-87.
- [3] *Gulácsi, L.*: Egészségügyi Technológia Elemzés. In: Gulácsi L, editor. Klinikai kiválóság; Technológiaelemzés az egészségügyben. Budapest: Springer; 1999. p. 58-83.
- [4] *Garrido, M. V., F.B., K., Nielsen, C. P., Busse, R.*: Health Technology Assessment and Health Policy-making in Europe. Copenhagen: European Observatory 2008.
- [5] *Barron, A. J., Klinger, C., Shah, S. M., Wright, J. S.*: A regulatory governance perspective on health technology assessment (HTA) in France: The contextual mediation of common functional pressures. *Health Policy*. 2014.
- [6] *Shah, S. M., Barron, A., Klinger, C., Wright, J. S.*: A regulatory governance perspective on Health Technology Assessment (HTA) in Sweden. *Health Policy*. 2014, *116*, 27-36.
- [7] *Eunethta* <http://www.eunethta.eu/>. 2015 [cited; Available from:
- [8] *Gulácsi, L.*: Az egészségügyi technológia elemzés során használatos főbb módszerek. In: Gulácsi L, editor. Klinikai kiválóság; Technológiaelemzés az egészségügyben. Budapest: Springer Orvosi Kiadó; 1999. p. 58-83.
- [9] *Brodzky, V., Gulácsi, L.*: Tudományos bizonyítékok szerepe az egészség-gazdaságtani elemzésekben. In: Gulácsi L, editor. Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés. Budapest: Medicina Könyvkiadó RT; 2012. p. 63-93.
- [10] *Jonsson, B., Kobelt, G., Smolen, J.*: Patient access to rheumatoid arthritis treatments. *Eur J Health Econ*. 2008, *8 Suppl 2*, S33-4.
- [11] *Brekke, K. R., Dalen, D. M., Holmas, T. H.*: Diffusion of pharmaceuticals: cross-country evidence of anti-TNF drugs. *Eur J Health Econ*. 2014, *15*, 937-51.
- [12] *Szekanecz, Z.*: [Personalized medicine in rheumatology]. *Orv Hetil*. 2013, *154*, 483-96.
- [13] *Tamasi, L., Szekanecz, Z.*: [Biological therapy of arthritis and systemic autoimmune diseases]. *Orv Hetil*. 2007, *148 Suppl 1*, 63-70.
- [14] *Kiss, E., Kuluncsics, Z., Kiss, Z., Poor, G.*: [Biotechnological advances in monoclonal antibody therapy: the RANK ligand inhibitor antibody]. *Orv Hetil*. 2010, *151*, 2137-44.
- [15] *Gergely, P., Poor, G.*: [New ways in the management of rheumatoid arthritis in Hungary]. *Lege Artis Med*. 2007, *17*, 657-64.
- [16] *Poor, G., Nagy, Z. B., Schmidt, Z., Brozik, M., Meretey, K., Gergely, P., Jr.*: Genetic background of anticyclic citrullinated peptide autoantibody production in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007, *1110*, 23-32.
- [17] *Czirjak, L., Kiss, C. G., Kiss, E.*: [Does the number of patients with autoimmune disorders and the frequency of autoimmune diseases increase?]. *Orv Hetil*. 2007, *148 Suppl 1*, 17-20.
- [18] *Poór, G.*: Áttörés az ízületi gyulladások kezelésében. *Magyar Tudomány*. 2014, <http://www.matud.iif.hu/2014/08/15.htm>.
- [19] *Brodzky, V., Gulácsi, L.*: Tudományos bizonyítékok szerepe az egészség-gazdaságtani elemzésekben (3. fejezet). In: Gulácsi L, editor. Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés. Budapest: Medicina Nyrt; 2012. p. 325.
- [20] *Furst, D. E., Keystone, E. C., So, A. K., Braun, J., Breedveld, F. C., Burmester, G. R., De Benedetti, F., Dorner, T., Emery, P., Fleischmann, R. A., Kalden, J. R., Kavanaugh, A., Kirkham, B., Mease, P., Rubbert-Roth, A., Sieper, J., Singer, N. G., Smolen, J. S., Van Riel, P. L., Weisman, M. H., Winthrop, K. L.*: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013, *72 Suppl 2*, ii2-34.
- [21] *Kirkham, J. J., Boers, M., Tugwell, P., Clarke, M., Williamson, P. R.*: Outcome measures in rheumatoid arthritis randomised trials over the last 50 years. *Trials*. 2013, *14*, 324.
- [22] *Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C., Burmester, G., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., Nam, J., Ramiro, S., Winthrop, K., de Wit, M., Aletaha, D., Betteridge, N., Bijlsma, J. W.,*

- Boers, M., Buttgerit, F., Combe, B., Cutolo, M., Damjanov, N., Hazes, J. M., Kouloumas, M., Kvien, T. K., Mariette, X., Pavelka, K., van Riel, P. L., Rubbert-Roth, A., Scholte-Voshaar, M., Scott, D. L., Sokka-Isler, T., Wong, J. B., van der Heijde, D.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014, 73, 492-509.
- [23] OEP: A rheumatoid arthritis diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja. Budapest: OEP; Letöltve: 2015.02.03.
- [24] Group, E.: EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. . *Health Policy* 1990, Dec;16, :199-208.
- [25] *euroqol*. <http://www.euroqol.org>. 2015 [cited; Available from:
- [26] Culyer, A.: Egészség-gazdaságtan, egészségügyi közgazdászok és az egészségpolitikai döntéshozás politikája. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2005.
- [27] Péntek, M.: Az egészség értékelése és az egészséggel összefüggő életminőség. In: Gulácsi L, editor. Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2012. p. 340.
- [28] Pereira, F. R., Basra, M. K., Finlay, A. Y., Salek, M. S.: The role of the EQ-5D in the economic evaluation of dermatological conditions and therapies. *Dermatology.* 2012, 225, 45-53.
- [29] Scott, D. L.: Outcomes Chapter 29. Oxford: Oxford University Press; 2013.
- [30] Nixon, J., Rice, S., Drummond, M., Boulenger, S., Ulmann, P., de Pourville, G.: Guidelines for completing the EURONHEED transferability information checklists. *Eur J Health Econ.* 2009, 10, 157-65.
- [31] Drummond, M., Barbieri, M., Cook, J., Glick, H. A., Lis, J., Malik, F., Rutten, F., Sculpher, M., Severens, J.: Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health.* 2009, 12, 409-18.
- [32] Wisloff, T., Hagen, G., Hamidi, V., Movik, E., Olsen, J. A.: Estimating QALY gains in applied studies: a review of cost-utility analyses published in 2010. *Pharmacoeconomics.* 2014, 32, 367-75.
- [33] Maska L, Anderson J, K, M.: Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011, 63, S4-13.
- [34] Mease, P.J.: Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011, 63, S64-85. .
- [35] Zochling, J.: Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, 63 S47-58.
- [36] Pope, J.: Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011, 63, S98-111.

- [37] Rencz, F., Brodszky, V., Pentek, M., Bereczki, D., Gulacsi, L.: Health state utilities for migraine based on attack frequency: a time trade-off study. *Neurol Sci.* 2014.
- [38] EMA: Kérdések és válaszok a hasonló biológiai gyógyszerekkel kapcsolatban; 2012.
- [39] Bartalos, J., Mészáros, G., Tóth, E., Rácz, D., Rojkovich, B., T., L.: Biológiai terápiában részesülő betegeken végzett tervezett ortopédiai műtétek szövődményeinek felmérése. *Magyar Reumatológia* 2006., 47., 120.
- [40] Rojkovich, B., Piti, G., Mészáros, G., Bartalos, J., Lányi, É., Géher, P.: A biológiai terápia hatásossága rheumatoid arthritisben és a különböző betegség aktivitási indexek összehasonlítása. *Magyar Reumatológia* 2006, 47., 182.
- [41] Brodszky V, Péntek M, Májer I, Kárpáti K, Gulácsi L.: A rituximab helye a rheumatoid arthritis terápiájában: a szakirodalom szisztematikus áttekintése és egészség-gazdaságtani értékelés. In: Gulácsi L, editor.: Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport; 2006. p. 103.
- [42] Koncz, T.: 12. fejezet. A beteg együttműködésének egészség-gazdaságtani jelentősége. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt; 2006.
- [43] Smith, P.: What is the scope for health system efficiency gains and how can they be achieved? *Eurohealth.* 2012, 18, 3-6.
- [44] Gulacsi, L., Pentek, M.: HTA in Central and Eastern European countries; the 2001: A Space Odyssey and efficiency gain. *Eur J Health Econ.* 2014.
- [45] Gaal, P., Szigeti, S., Panteli, D., Gaskins, M., van Ginneken, E.: Major challenges ahead for Hungarian healthcare. *BMJ.* 2011, 343, d7657.
- [46] Gulácsi, L.: Egészség-gazdaságtani elemzés in: Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés szerk: Gulácsi László, Budapest, Medicina Könyvkiadó Rt. 2012.
- [47] Gulácsi L.: Egészség-gazdaságtani elemzés In: Gulácsi L, editor. Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés. Budapest: Medicina Könyvkiadó ZRT; 2012. p. 191-233.
- [48] Gulácsi L, Boncz I, Drummond M.: Az egészség-gazdaságtani és technológiaelemzési vizsgálatok eredményeinek felhasználhatósága hazánkban. In: Gulácsi L, editor. Egészség-gazdaságtan. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2005. p. 497-516.
- [49] Newall, A. T., Jit, M., Hutubessy, R.: Are current cost-effectiveness thresholds for low- and middle-income countries useful? Examples from the world of vaccines. *Pharmacoeconomics.* 2014, 32, 525-31.
- [50] Shillcutt, S. D., Walker, D. G., Goodman, C. A., Mills, A. J.: Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules. *Pharmacoeconomics.* 2009, 27, 903-17.
- [51] MoH.: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve, az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. In: MoH, editor. Budapest: 2013.EuK. 3. szám EMMI közlemény 2 (hatályos: 2013.03.01); 2013.
- [52] Gulácsi, L.: Egészség-gazdaságtani elemzés. In: Gulácsi L, editor. Egészség-gazdaságtan. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt; 2005. p. 267-309.
- [53] Orlewska, E.: Költségvetési hatáselemzés. In: Gulácsi L, editor. Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés. Budapest: Medicina Nyrt; 2012.
- [54] Gulácsi, L., Kárpáti, K. I.: kötet, Egészség-gazdaságtani- és technológiaelemzések eredményeinek általánosíthatósága, áthelyezhetősége és adaptációja. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2010.
- [55] Lipsey, R. G., Lancaster, K.: The General Theory of Second Best. *The Review of Economic Studies.* 1957, 24, 11-32.
- [56] Bradtmüller, Á., Gulácsi, L., Jánosi, I., Koncz, T., Kovács, E., Tóthfalusi, L.: 13. fejezet A modellezés szerepe az egészség-gazdaságtani elemzések során. In: Gulácsi L, editor. Egészség-gazdaságtan. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt; 2005. p. 547.
- [57] Brodszky, V.: 8. fejezet: Modellezés az egészség-gazdaságtani elemzések során. In: Gulácsi L, ed. Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés. Budapest: Medicina; 2012.
- [58] Poór, G.: A reumatológia tankönyve. Budapest: medicina Könyvkiadó Zrt.; 2008.
- [59] Poór, G.: A reumatológia tankönyve. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2015.
- [60] Czirják, L.: Reumatológia. Pécs: Sopiane-Med kft.; 2010.

- [61] Szekanecz, Z.: Reumatológia: SpringMed Kiadó; 2011.
- [62] Mease, P. J., Antoni, C. E., Gladman, D. D., Taylor, W. J.: Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005, *64 Suppl 2*, ii49-54.
- [63] Bruce, B., Fries, J. F.: The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol.* 2003, *30*, 167-78.
- [64] Bruce, B., Fries, J. F.: The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003, *1*, 20.
- [65] Fries, J. F., Spitz, P. W., Young, D. Y.: The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol.* 1982, *9*, 789-93.
- [66] de Jong, Z., van der Heijde, D., McKenna, S. P., Whalley, D.: The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol.* 1997, *36*, 878-83.
- [67] Lovas, K., Koó, É., Whalley, D., Meads, D., Kaló, Z., McKenna, S.: Az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknek kidolgozott életminőség-kérdőív magyarországi adaptációja. *LAM.* 2005, *12*, 389-95.
- [68] Géher, P.: Spondyloarthritisek korai felismerése és kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle.* 2014, *19*, 442-5.
- [69] Van Den Hoogen, F., Khanna, D., Czirjak, L., Pope, J. E.: Classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013, *72*, 1747-55.
- [70] Varjú, C., Kumánovics, G., Czirják, L.: A szisztémás sclerosis patológiai jellemzői. *LAM.* 2006, *17*, 19-25.
- [71] Kárpáti, S., Kemény, L., Remenyik, É.: *Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.*; 2013.
- [72] Kárpáti, S.: *A bőrgyógyászat tankönyve. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.*; 2015.
- [73] Holló, P., Sas, A., Harnos, F., Kaszab, C., Szakonyi, J., Kárpáti, S.: A psoriasis korszerű szisztémás kezelése az új patogenetikai és klinikai ismeretek tükrében. *Bőrgyógyászati és venerológiai Szemle.* 2012, *85*, 104-9.
- [74] Szegedi, A., Herédi, E., Bodnár, E., Remenyik, É.: Humira terápia bevezetése súlyos psoriasis vulgarisban szenvedő betegnél. *Bőrgyógyászati és venerológiai Szemle.* 2010, *85*, 193-5.
- [75] Fredriksson, T., Pettersson, U.: Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978, *157*, 238-44.
- [76] Higgins, J., Green, S.: Locating and selecting studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 425 [updated May 2005] In *The Cochrane Library*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2005. p. 65-78.
- [77] Gulacsi, L., Kiss, I.: [Critical evaluation of clinical trials]. *Orv Hetil.* 2004, *145*, 2575-81.
- [78] Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., Walter, S. D.: The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997, *50*, 683-91.
- [79] Brodszky, V., Czirjak, L., Geher, P., Hodinka, L., Karpati, K., Pentek, M., Poor, G., Szekanecz, Z., Gulacsi, L.: [Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review]. *Orv Hetil.* 2007, *148*, 1883-93.
- [80] Brodszky, V., Orlewska, E., Pentek, M., Karpati, K., Skoupa, J., Gulacsi, L.: Challenges in economic evaluation of new drugs: experience with rituximab in Hungary. *Med Sci Monit.* 2010, *16*, SR1-5.
- [81] Brodszky, V., Pentek, M., Gulacsi, L.: Efficacy of adalimumab, etanercept, and infliximab in psoriatic arthritis based on ACR50 response after 24 weeks of treatment. *Scand J Rheumatol.* 2008, *37*, 399-400.
- [82] Brodszky, V.: editor. *Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of Psoriatic Arthritis.* Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék; 2013.
- [83] Baji, P., Pentek, M., Czirjak, L., Szekanecz, Z., Nagy, G., Gulacsi, L., Brodszky, V.: Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ.* 2014, *15 Suppl 1*, 53-64.

- [84] *Baji, P., Pentek, M., Szanto, S., Geher, P., Gulacsi, L., Balogh, O., Brodsky, V.*: Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ.* 2014, *15 Suppl 1*, 45-52.
- [85] *Furst, D. E., Schiff, M. H., Fleischmann, R. M., Strand, V., Birbara, C. A., Compagnone, D., Fischkoff, S. A., Chartash, E. K.*: Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003, *30*, 2563-71.
- [86] *Keystone, E. C., Schiff, M. H., Kremer, J. M., Kafka, S., Lovy, M., DeVries, T., Burge, D.*: Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004, *50*, 353-63.
- [87] *Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E., Moreland, L. W., Weisman, M. H., Birbara, C. A., Teoh, L. A., Fischkoff, S. A., Chartash, E. K.*: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003, *48*, 35-45.
- [88] *Weinblatt, M. E., Kremer, J. M., Bankhurst, A. D., Bulpitt, K. J., Fleischmann, R. M., Fox, R. I., Jackson, C. G., Lange, M., Burge, D. J.*: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999, *340*, 253-9.
- [89] *Maini, R., St Clair, E. W., Breedveld, F., Furst, D., Kalden, J., Weisman, M., Smolen, J., Emery, P., Harriman, G., Feldmann, M., Lipsky, P.*: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999, *354*, 1932-9.
- [90] *Maini, R. N., Breedveld, F. C., Kalden, J. R., Smolen, J. S., Davis, D., Macfarlane, J. D., Antoni, C., Leeb, B., Elliott, M. J., Woody, J. N., Schaible, T. F., Feldmann, M.*: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998, *41*, 1552-63.
- [91] *Westhovens, R., Yocum, D., Han, J., Berman, A., Strusberg, I., Geusens, P., Rahman, M. U., Group, S. S.*: The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006, *54*, 1075-86.
- [92] *Emery, P., Fleischmann, R., Filipowicz-Sosnowska, A., Schechtman, J., Szczepanski, L., Kavanaugh, A., Racewicz, A. J., van Vollenhoven, R. F., Li, N. F., Agarwal, S., Hessey, E. W., Shaw, T. M.*: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006, *54*, 1390-400.
- [93] *Péntek, M., Brodsky, V., Baji, P., Vártokné Hevér, N., Balogh, O., Gulácsi, L.*: Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. In: Pentek M, editor. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék; 2013. p. 140.
- [94] *Antoni, C., Krueger, G. G., de Vlam, K., Birbara, C., Beutler, A., Guzzo, C., Zhou, B., Dooley, L. T., Kavanaugh, A., Investigators, I. T.*: Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005, *64*, 1150-7.
- [95] *Antoni, C. E., Kavanaugh, A., Kirkham, B., Tutuncu, Z., Burmester, G. R., Schneider, U., Furst, D. E., Molitor, J., Keystone, E., Gladman, D., Manger, B., Wassenberg, S., Weier, R., Wallace, D. J., Weisman, M. H., Kalden, J. R., Smolen, J.*: Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005, *52*, 1227-36.
- [96] *Genovese, M. C., Mease, P. J., Thomson, G. T., Kivitz, A. J., Perdok, R. J., Weinberg, M. A., Medich, J., Sasso, E. H., Group, M. S.*: Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007, *34*, 1040-50.
- [97] *Mease, P. J., Gladman, D. D., Ritchlin, C. T., Ruderman, E. M., Steinfeld, S. D., Choy, E. H., Sharp, J. T., Ory, P. A., Perdok, R. J., Weinberg, M. A.*: Adalimumab Effectiveness in Psoriatic

Arthritis Trial Study, G.: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 3279-89.

[98] Mease, P. J., Goffe, B. S., Metz, J., VanderStoep, A., Finck, B., Burge, D. J.: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000, 356, 385-90.

[99] Mease, P. J., Kivitz, A. J., Burch, F. X., Siegel, E. L., Cohen, S. B., Ory, P., Salonen, D., Rubenstein, J., Sharp, J. T., Tsuji, W.: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 2264-72.

[100] Kavanaugh, A., McInnes, I., Mease, P., Krueger, G. G., Gladman, D., Gomez-Reino, J., Papp, K., Zrubek, J., Mudivarthi, S., Mack, M., Visvanathan, S., Beutler, A.: Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009, 60, 976-86.

[101] Kremer, J. M., Westhovens, R., Leon, M., Di Giorgio, E., Alten, R., Steinfeld, S., Russell, A., Dougados, M., Emery, P., Nuamah, I. F., Williams, G. R., Becker, J. C., Hagerty, D. T., Moreland, L. W.: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003, 349, 1907-15.

[102] Kremer, J. M., Genant, H. K., Moreland, L. W., Russell, A. S., Emery, P., Abud-Mendoza, C., Szechinski, J., Li, T., Ge, Z., Becker, J. C., Westhovens, R.: Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006, 144, 865-76.

[103] Weinblatt, M., Combe, B., Covucci, A., Aranda, R., Becker, J. C., Keystone, E.: Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 2807-16.

[104] Westhovens, R., Robles, M., Ximenes, A. C., Nayiager, S., Wollenhaupt, J., Durez, P., Gomez-Reino, J., Grassi, W., Haraoui, B., Shergy, W., Park, S. H., Genant, H., Peterfy, C., Becker, J. C., Covucci, A., Helfrick, R., Bathon, J.: Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, 1870-7.

[105] Takeuchi, T., Matsubara, T., Nitobe, T., Suematsu, E., Honjo, S., Abe, T., Yamamoto, A., Miyasaka, N.: Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2013, 23, 226-35.

[106] Keystone, E. C., Kavanaugh, A. F., Sharp, J. T., Tannenbaum, H., Hua, Y., Teoh, L. S., Fischkoff, S. A., Chartash, E. K.: Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 1400-11.

[107] Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F., Cohen, S. B., Pavelka, K., van Vollenhoven, R., Sharp, J., Perez, J. L., Spencer-Green, G. T.: The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 26-37.

[108] Kim, H., Lee, S., Song, Y., Yoo, D., Koh, E., Yoo, B., Luo, A.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology.* 2007, 10, 9-16.

[109] Detert, J., Bastian, H., Listing, J., Weiss, A., Wassenberg, S., Liebhaber, A., Rockwitz, K., Alten, R., Kruger, K., Rau, R., Simon, C., Gremmelsbacher, E., Braun, T., Marsmann, B., Hohne-Zimmer, V., Egerer, K., Buttgerit, F., Burmester, G. R.: Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013, 72, 844-50.

- [110] Kavanaugh, A., Fleischmann, R. M., Emery, P., Kupper, H., Redden, L., Guerette, B., Santra, S., Smolen, J. S.: Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013, 72, 64-71.
- [111] Keystone, E., Heijde, D., Mason, D., Jr., Landewe, R., Vollenhoven, R. V., Combe, B., Emery, P., Strand, V., Mease, P., Desai, C., Pavelka, K.: Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008, 58, 3319-29.
- [112] Smolen, J., Landewe, R. B., Mease, P., Brzezicki, J., Mason, D., Luijckens, K., van Vollenhoven, R. F., Kavanaugh, A., Schiff, M., Burmester, G. R., Strand, V., Vencovsky, J., van der Heijde, D.: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, 797-804.
- [113] Choy, E., McKenna, F., Vencovsky, J., Valente, R., Goel, N., Vanlunen, B., Davies, O., Stahl, H. D., Alten, R.: Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford).* 2012, 51, 1226-34.
- [114] Klareskog, L., van der Heijde, D., de Jager, J. P., Gough, A., Kalden, J., Malaise, M., Martin Mola, E., Pavelka, K., Sany, J., Settles, L., Wajdula, J., Pedersen, R., Fatenejad, S., Sanda, M.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004, 363, 675-81.
- [115] Emery, P., Breedveld, F. C., Hall, S., Durez, P., Chang, D. J., Robertson, D., Koenig, A. S., Freundlich, B.: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008, 372, 375-82.
- [116] Moreland, L. W., O'Dell, J. R., Paulus, H. E., Curtis, J. R., Bathon, J. M., St Clair, E. W., Bridges, S. L., Jr., Zhang, J., McVie, T., Howard, G., van der Heijde, D., Cofield, S. S.: A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012, 64, 2824-35.
- [117] Keystone, E. C., Genovese, M. C., Klareskog, L., Hsia, E. C., Hall, S. T., Miranda, P. C., Pazdur, J., Bae, S. C., Palmer, W., Zrubek, J., Wiekowski, M., Visvanathan, S., Wu, Z., Rahman, M. U.: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, 789-96.
- [118] Emery, P., Fleischmann, R. M., Moreland, L. W., Hsia, E. C., Strusberg, I., Durez, P., Nash, P., Amante, E. J., Churchill, M., Park, W., Pons-Estel, B. A., Doyle, M. K., Visvanathan, S., Xu, W., Rahman, M. U.: Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009, 60, 2272-83.
- [119] Kremer, J., Ritchlin, C., Mendelsohn, A., Baker, D., Kim, L., Xu, Z., Han, J., Taylor, P.: Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2010, 62, 917-28.
- [120] Tanaka, Y., Harigai, M., Takeuchi, T., Yamanaka, H., Ishiguro, N., Yamamoto, K., Miyasaka, N., Koike, T., Kanazawa, M., Oba, T., Yoshinari, T., Baker, D.: Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71, 817-24.
- [121] Maini, R., St Clair, E. W., Breedveld, F., Furst, D., Kalden, J., Weisman, M., Smolen, J., Emery, P., Harriman, G., Feldmann, M., Lipsky, P.: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha

- monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999, 354, 1932-9.
- [122] *St Clair, E. W., van der Heijde, D. M., Smolen, J. S., Maini, R. N., Bathon, J. M., Emery, P., Keystone, E., Schiff, M., Kalden, J. R., Wang, B., DeWoody, K., Weiss, R., Baker, D.*: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004, 50, 3432-43.
- [123] *Westhovens, R., Yocum, D., Han, J., Berman, A., Strusberg, I., Geusens, P., Rahman, M. U.*: The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006, 54, 1075-86.
- [124] *Edwards, J. C., Szczepanski, L., Szechinski, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D. R., Stevens, R. M., Shaw, T.*: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004, 350, 2572-81.
- [125] *Emery, P., Deodhar, A., Rigby, W. F., Isaacs, J. D., Combe, B., Racewicz, A. J., Abud-Mendoza, C., Szczepanski, L. J., Roschmann, R. A., Chen, A., Armstrong, G. K., Douglass, W., Tyrrell, H.*: Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010, 69, 1629-35.
- [126] *Tak, P. P., Rigby, W., Rubbert-Roth, A., Peterfy, C., van Vollenhoven, R. F., Stohl, W., Healy, E., Hessey, E., Reynard, M., Shaw, T.*: Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis*. 71, 351-7.
- [127] *Weinblatt, M. E., Schiff, M., Valente, R., van der Heijde, D., Citera, G., Zhao, C., Maldonado, M., Fleischmann, R.*: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013, 65, 28-38.
- [128] *Schiff, M., Keiserman, M., Coddling, C., Songcharoen, S., Berman, A., Naviager, S., Saldate, C., Li, T., Aranda, R., Becker, J. C., Lin, C., Cornet, P. L., Dougados, M.*: Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008, 67, 1096-103.
- [129] *Yoo, D. H., Hrycaj, P., Miranda, P., Ramitterre, E., Piotrowski, M., Shevchuk, S., Kovalenko, V., Prodanovic, N., Abello-Banfi, M., Gutierrez-Urena, S., Morales-Olazabal, L., Tee, M., Jimenez, R., Lee, S. J., Kim, H., Park, W., Muller-Ladner, U.*: A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013, 72, 1613-20.
- [130] *Huang, F., Gu, J., Zhu, P., Bao, C., Xu, J., Xu, H., Wu, H., Wang, G., Shi, Q., Andhivarothai, N., Anderson, J., Pangan, A. L.*: Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013.
- [131] *Maksymowych, W., Rahman, P., Keystone, E., Wong, R. L., Inman, R.*: Efficacy of adalimumab in active ankylosing spondylitis (AS) – results of the Canadian AS study. *Arthritis Rheum*. 2005, 52, 505.
- [132] *van der Heijde, D., Da Silva, J. C., Dougados, M., Geher, P., van der Horst-Bruinsma, I., Juanola, X., Olivieri, I., Raeman, F., Settas, L., Sieper, J., Szechinski, J., Walker, D., Boussuge, M. P., Wajdula, J. S., Paolozzi, L., Fatenejad, S.*: Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006, 65, 1572-7.
- [133] *Barkham, N., Coates, L. C., Keen, H., Hensor, E., Fraser, A., Redmond, A., Cawkwell, L., Emery, P.*: Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010, 69, 1926-8.
- [134] *Dougados, M., Braun, J., Szanto, S., Combe, B., Elbaz, M., Geher, P., Thabut, G., Leblanc, V., Logeart, I.*: Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced

- ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis.* 2011, 70, 799-804.
- [135] *Gorman, J. D., Sack, K. E., Davis, J. C., Jr.*: Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002, 346, 1349-56.
- [136] *Calin, A., Dijkmans, B. A., Emery, P., Hakala, M., Kalden, J., Leirisalo-Repo, M., Mola, E. M., Salvarani, C., Sanmarti, R., Sany, J., Sibilia, J., Sieper, J., van der Linden, S., Veys, E., Appel, A. M., Fatenejad, S.*: Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004, 63, 1594-600.
- [137] *Braun, J., Brandt, J., Listing, J., Zink, A., Alten, R., Golder, W., Gromnica-Ihle, E., Kellner, H., Krause, A., Schneider, M., Sorensen, H., Zeidler, H., Thriene, W., Sieper, J.*: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002, 359, 1187-93.
- [138] *Ravindran, V., Scott, D. L., Choy, E. H.*: A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007, 67, 855-9.
- [139] *Saad, A. A., Symmons, D. P., Noyce, P. R., Ashcroft, D. M.*: Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2008, 35, 883-90.
- [140] *Ash, Z., Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Hensor, E. M., FitzGerald, O., Winthrop, K., van der Heijde, D., Emery, P., Smolen, J. S., Marzo-Ortega, H.*: A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71, 319-26.
- [141] *Gulacsi, L.*: Biological and biosimilar therapies in inflammatory conditions: challenges for the Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 1-4
- [142] *Tothfalusi, L., Endrenyi, L., Chow, S. C.*: Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, S5-11.
- [143] *Rencz, F., Gulacsi, L., Tamasi, B., Karpati, S., Pentek, M., Baji, P., Brodszky, V.*: Health related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2015. DOI: 10.1111/bjd.13848
- [144] *Pentek, M., Kobelt, G., Czirjak, L., Szekanecz, Z., Poor, G., Rojkovich, B., Polgar, A., Genti, G., Kiss, C. G., Brodszky, V., Majer, I., Gulacsi, L.*: Costs of rheumatoid arthritis in Hungary. *J Rheumatol.* 2007, 34, 1437.
- [145] *Péntek, M., Kobelt, G., Poór, G., Czirják, L., Szekanecz, Z., Rojkovich, B., Genti, G., Polgár, A., Lepp-Gazdag, A., Májer, I., Gulácsi, L.*: Characteristics of rheumatoid arthritis patients in Hungary - Burden of the disease. *Ann Rheum Dis.* 2005, 64, 405-6.
- [146] *Péntek, M., Brodszky, V., Májer, I., Tóth, E., Gulácsi, L.*: A mortalitás szerepe a rheumatoid arthritis biológiai terápiájának költséghatékonysági modelljeiben. *Magy Reumatol.* 2006, 47, 79-85.
- [147] *Péntek, M., Brodszky, V., Czirják, L., Géher, P., Keszthelyi, P., Kovács, A., Kovács, L., Náfrádi, L., Rojkovich, B., Szanyó, F., Szekanecz, Z., Tamási, L., Tóth, E., Ujfalussy, I., Varjú T., Gulácsi L.*: Biológiai terápiát kezdő rheumatoid arthritises betegek klinikai jellemzői, egészségi állapota és az egészségügyi ellátások igénybe vétele. *Immunológiai Szemle.* 2011, 3, 36-48.
- [148] *Koncz, T., Pentek, M., Brodszky, V., Érsek, K., Orlevska, E., Gulacsi, L.*: Adherence to biologic DMARD therapies in Rheumatoid Arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2010, 9, 1367-78. .
- [149] *Pentek, M., Poor, G., Wiland, P., Olejarova, M., Brzosko, M., Codreanu, C., Brodszky, N., Gulacsi, L.*: Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, S35-43.
- [150] *Péntek, M.*: Rheumatoid arthritises betegek egészségi állapota és betegségterhe Magyarországon. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2007.
- [151] *Péntek, M., Poór, G., Czirják, L., Rojkovich, B., Szekanecz, Z., Polgár, A., Genti, G., Kiss, C., Sándor, Z., Májer, I., Brodszky, V., Gisela, K., Gulácsi, L.*: Magyarországi reumatoid arthritises betegek egészségi állapota, egészségügyi szolgáltatások igénybevétele, gondozása és munkaképessége keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat alapján. *Magy Reumatol.* 2007, 48, 42-57.

- [152] Pease, C., Pope, J. E., Truong, D., Bombardier, C., Widdifield, J., Thorne, J. C., Paul Haraoui, B., Psaradellis, E., Sampalis, J., Bonner, A.: Comparison of anti-TNF treatment initiation in rheumatoid arthritis databases demonstrates wide country variability in patient parameters at initiation of anti-TNF therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 2011, *41*, 81-9.
- [153] Scott, D. L., Pugner, K., Kaarela, K., Doyle, D. V., Woolf, A., Holmes, J., Hieke, K.: The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000, *39*, 122-32.
- [154] Sokka, T., Pincus, T.: Markers for work disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001, *28*, 1718-22.
- [155] Sany, J., Bourgeois, P., Saraux, A., Durieux, S., Lafuma, A., Daures, J. P., Guillemin, F., Sibilia, J.: Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. *Ann Rheum Dis.* 2004, *63*, 1235-40.
- [156] Meszaros, A., Vincze, Z.: [Analysis of quality of life among patients with bronchial asthma or rheumatoid arthritis]. *Orv Hetil.* 2003, *144*, 423-7.
- [157] Inotai, A., Rojkovich, B., Fulop, A., Jaszay, E., Agh, T., Meszaros, A.: Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012, *32*, 963-9.
- [158] Brodszky, V., Pentek, M., Majer, I., Karpati, K., Lepp-Gazdag, A., Jelics, N., Gulacsi, L.: Effect of complications on health related quality of life in Hungarian insulin treated diabetic patients. . *Value Health.* 2006, *9*, A237.
- [159] Péntek, M., Szabó, T., Bécsi, R., Ecseki, A., Gyányi, M., Szabolcsi, Sz., Brodszky, V., Gulácsi, L., Tóth, E.: Hemodialízis kezelés alatt álló betegek D-vitamin ellátottságának és törési rizikójának vizsgálata. *Magy Reumatol.* . 2007, *48*, 150.
- [160] Sebestyén, A., Péntek, M., Boncz, I., Gulácsi, L., Sándor, J., Nyárády, J.: Changes in the health status after femoral neck fracture measured by EQ-5D. *Value Health.* 2000, *9*, A383.
- [161] Péntek, M., Brodszky, V., Érsek, K., Jelics, N., Jermendy, G., Winkler, G., Gulácsi, L.: Inzulinnal kezelt felnőttkorú cukorbetegség egészségi állapota és életminősége; háziorvosi praxisokban, illetve szakellátóhelyeken gondozott 480 beteg keresztmetszeti vizsgálata *Diabetologia Hungarica.* 2009, *XVII*, 237-49.
- [162] Marra, C. A., Woolcott, J. C., Kopec, J. A., Shojania, K., Offer, R., Brazier, J. E., Esdaile, J. M., Anis, A. H.: A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med.* 2005, *60*, 1571-82.
- [163] Barton, P., Jobanputra, P., Wilson, J., Bryan, S., Burls, A.: The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess.* 2004, *8*, iii, 1-91.
- [164] Marra, C. A., Rashidi, A. A., Guh, D., Kopec, J. A., Abrahamowicz, M., Esdaile, J. M., Brazier, J. E., Fortin, P. R., Anis, A. H.: Are indirect utility measures reliable and responsive in rheumatoid arthritis patients? *Qual Life Res.* 2005, *14*, 1333-44.
- [165] Pentek, M., Szekanecz, Z., Czirjak, L., Poor, G., Rojkovich, B., Polgar, A., Genti, G., Kiss, C. G., Sandor, Z., Majer, I., Brodszky, V., Gulacsi, L.: [Impact of disease progression on health status, quality of life and costs in rheumatoid arthritis in Hungary]. *Orv Hetil.* 2008, *149*, 733-41.
- [166] Barbieri, M., Wong, J. B., Drummond, M.: The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2005, *23*, 607-18.
- [167] Kobelt, G., Jonsson, L., Lindgren, P., Young, A., Eberhardt, K.: Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002, *46*, 2310-9.
- [168] Kobelt, G., Jonsson, L., Young, A., Eberhardt, K.: The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003, *42*, 326-35.
- [169] Kobelt, G., Lindgren, P., Singh, A., Klareskog, L.: Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2005, *64*, 1174-9.

- [170] *Pentek, M., Horvath, C., Boncz, I., Falusi, Z., Toth, E., Sebestyen, A., Majer, I., Brodszky, V., Gulacsi, L.*: Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999-2003. *Osteoporos Int.* 2008, *19*, 243-9.
- [171] *Lepp-Gazdag, A., Gulácsi, L., Brandtmüller, Á., Dávid, T.*: A rheumatoid arthritis megbetegedés és az ellátás jellemzői Magyarországon. *Egészségügyi Gazdasági Szemle.* 2002, *40*, 645-57.
- [172] *Péntek, M.*: Csonttörések rizikója rheumatoid arthritisben. In: Péntek M. Rheumatoid arthritises betegek egészségi állapota és betegségterhe Magyarországon. (Doktori értekezés) In: Egyetem S, editor.: http://phd.semmelweis.hu/mwp/phd_live/vedes/export/pentekmarta.d.pdf; 2008. p. 50-6.
- [173] *Péntek, M., Boncz, I., Falusi, Z., Tóth, E., Sebestyén, A., Májer, I., Brodszky, V., Gulácsi, L., Horváth, C.*: Rheumatoid arthritises betegek törési kockázata Magyarországon az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisának elemzése alapján. *CA ÉS CSONT* 2007, *10*, 62.
- [174] *Kanis, J. A., Burlet, N., Cooper, C., Delmas, P. D., Reginster, J. Y., Borgstrom, F., Rizzoli, R., European Society for, C., Economic Aspects of, O., Osteoarthritis.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008, *19*, 399-428.
- [175] *Péntek, M., Gulácsi, L., Horváth, Cs.*: Törési rizikó-becslés és gyógyszer-finanszírozás postmenopausas osteoporosisban. *Egészségügyi Gazdasági Szemle.* 2011, *49*, 8-17.
- [176] *Szathmari, M.*: [Evaluation of fracture risk in osteoporosis]. *Orv Hetil.* 2011, *152*, 1304-11.
- [177] *Brodszky, V., Gulácsi, L.*: A stroncium-ranelát társadalombiztosítási támogatásának változása: a költségvetési hatás elemzése. In: Péntek M, editor. A stroncium-ranelát (Protelos) szerepe a postmenopausas osteoporosis terápiájában; szakirodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont.; 2010. p. 125-35.
- [178] *Sokka, T., Kautiainen, H., Toloza, S., Makinen, H., Verstappen, S. M., Lund Hetland, M., Naranjo, A., Baecklund, E., Herborn, G., Rau, R., Cazzato, M., Gossec, L., Skakic, V., Gogus, F., Sierakowski, S., Bresnihan, B., Taylor, P., McClinton, C., Pincus, T., Group, Q.-R.*: QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis.* 2007, *66*, 1491-6.
- [179] *Putrik, P., Ramiro, S., Kvien, T. K., Sokka, T., Pavlova, M., Uhlig, T., Boonen, A., Working Group 'Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in, E.*: Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis.* 2014, *73*, 198-206.
- [180] *Zink, A., Listing, J., Kary, S., Ramlau, P., Stoyanova-Scholz, M., Babinsky, K., von Hinueber, U., Gromnica-Ihle, E., Wassenberg, S., Antoni, C., Herzer, P., Kekow, J., Schneider, M., Rau, R.*: Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis.* 2005, *64*, 1274-9.
- [181] *Kristensen, L. E., Saxne, T., Nilsson, J. A., Geborek, P.*: Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006, *8*, R174.
- [182] *Du Pan, S. M., Dehler, S., Ciurea, A., Ziswiler, H. R., Gabay, C., Finckh, A., Swiss Clinical Quality Management, P.*: Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009, *61*, 560-8.
- [183] *Péntek, M., Brodszky, V., Kárpáti, K., Bálint, P., Tóth, E., Hodinka, L., Szekanecz, Z., Gulácsi, L.*: Rheumatoid arthritis kezelése parenterális metotrexáttal: költség-hatékonysági elemzés modellezés alapján, a magyarországi terápiás gyakorlat figyelembe vételével. *Immunológiai Szemle* 2009, *1*, 24-31.
- [184] *Gomez-Reino, J. J., Carmona, L., Group, B.*: Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006, *8*, R29.
- [185] *Grijalva, C. G., Chung, C. P., Arbogast, P. G., Stein, C. M., Mitchel, E. F., Jr., Griffin, M. R.*: Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care.* 2007, *45*, S66-76.
- [186] *Curkendall, S., Patel, V., Gleeson, M., Campbell, R. S., Zagari, M., Dubois, R.*: Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? *Arthritis Rheum.* 2008, *59*, 1519-26.

- [187] Hughes, D., Cowell, W., Koncz, T., Cramer, J., International Society for, P., *Outcomes Research Economics of Medication Compliance Working, G.*: Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations. *Value Health*. 2007, 10, 498-509.
- [188] Géher, P.: A spondylitis ankylopoetica orvosi és szociális következményei: Kandidátusi értekezés; 1987.
- [189] Lajas, C., Abasolo, L., Bellajdel, B., Hernandez-Garcia, C., Carmona, L.: Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum*. 2003, 49, 64-70.
- [190] Vestovens R, Boonen A, Verbruggen L, Durez P, De Clerck L. Healthcare consumption and direct costs of rheumatoid arthritis in Belgium. *Clin Rheumatol*. 2005, 24, 615-9.
- [191] Verstappen, S. M., Boonen, A., Verkleij, H., Bijlsma, J. W., Buskens, E., Jacobs, J. W., *Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study, G.*: Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann Rheum Dis*. 2005, 64, 1754-60.
- [192] Eberhardt, K.: Experiences from a prospective early rheumatoid arthritis study in southern Sweden. *J Rheumatol Suppl*. 2004, 69, 9-13.
- [193] Burton, W., Morrison, A., Maclean, R., Ruderman, E.: Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. *Occup Med (Lond)*. 2006, 56, 18-27.
- [194] Merkesdal, S., Ruof, J., Huelsemann, J. L., Mittendorf, T., Handelsmann, S., Mau, W., Zeidler, H.: Indirect cost assessment in patients with rheumatoid arthritis (RA): comparison of data from the health economic patient questionnaire HEQ-RA and insurance claims data. *Arthritis Rheum*. 2005, 53, 234-40.
- [195] Hazes, J. M., Geuskens, G. A., Burdorf, A.: Work limitations in the outcome assessment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005, 32, 980-2.
- [196] Horvath, C. Z., Sebestyen, A., Osterle, A., Endrei, D., Betlehem, J., Olah, A., Imre, L., Bagosi, G., Boncz, I.: Economic burden of long-term care of rheumatoid arthritis patients in Hungary. *Eur J Health Econ*. 2014, 15 Suppl 1, S131-5.
- [197] KSH. http://www.ksh.hu/nepszamlalas/tablak_haztartas, 1.1.3.1 A száz háztartásra jutó személyek száma háztartás-összetétel szerint. 2015.
- [198] Brodsky, V., Balint, P., Geher, P., Hodinka, L., Horvath, G., Koo, E., Pentek, M., Polgar, A., Sesztak, M., Szanto, S., Ujfalussy, I., Gulacsi, L.: Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. *Rheumatol Int*. 2009, 30, 199-205.
- [199] Brodsky, V., Pentek, M., Balint, P., Geher, P., Hajdu, O., Hodinka, L., Horvath, G., Koo, E., Polgar, A., Sesztak, M., Szanto, S., Ujfalussy, I., Gulacsi, L.: Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measures in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey. *Scand J Rheumatol*. 2010, 39, 303-9.
- [200] Bordszky, V.: Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek egészségi állapota és betegségterhe Magyarországon. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2009.
- [201] Bansback, N. J., Ara, R., Barkham, N., Brennan, A., Fraser, A. D., Conway, P., Reynolds, A., Emery, P.: Estimating the cost and health status consequences of treatment with TNF antagonists in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006, 45, 1029-38.
- [202] Hurst, N. P., Kind, P., Ruta, D., Hunter, M., Stubbings, A.: Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol*. 1997, 36, 551-9.
- [203] Bansback, N. J., Regier, D. A., Ara, R., Brennan, A., Shojania, K., Esdaile, J. M., Anis, A. H., Marra, C. A.: An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis : focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drugs*. 2005, 65, 473-96.
- [204] Brennan, A., Bansback, N., Reynolds, A., Conway, P.: Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2004, 43, 62-72.
- [205] Clark, W., Jobanputra, P., Barton, P., Burls, A.: The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004, 8, iii-iv, ix-x, 1-105.
- [206] Chen, Y. F., Jobanputra, P., Barton, P., Jowett, S., Bryan, S., Clark, W., Fry-Smith, A., Burls, A.: A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the

- treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006, 10, iii-iv, xi-xiii, 1-229.
- [207] Péntek, M., Kobelt, G., Czirják, L., Szekanecz, Z., Poór, G., Rojkovich, B., Polgár, A., Genti, G., György Kiss, C., Brodszky, V., Májer, I., Gulácsi, L.: Costs of rheumatoid arthritis in Hungary,. *Journal of Rheumatology.* 2007, 34.
- [208] Ujfalussy, I., Koo, E., Sesztak, M., Gergely, P.: Termination of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis and in psoriatic arthritis. A comparative study of 270 cases. *Z Rheumatol.* 2003, 62, 155-60.
- [209] Ujfalussy, I., Koo, E.: Measurement of disease activity in psoriatic arthritis. Extended report. *Z Rheumatol.* 2003, 62, 60-5.
- [210] Huscher, D., Merkesdal, S., Thiele, K., Zeidler, H., Schneider, M., Zink, A., German Collaborative Arthritis, C.: Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis.* 2006, 65, 1175-83.
- [211] Wallenius, M., Skomsvoll, J. F., Koldingsnes, W., Rodevand, E., Mikkelsen, K., Kaufmann, C., Kvien, T. K.: Work disability and health-related quality of life in males and females with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68, 685-9.
- [212] Májer, I., Péntek, M., Brodszky, V., Gulácsi, L.: Egészség-gazdaságtani modellek a rheumatoid arthritis terápiájának költség-hatékonysági elemzésében; a szakirodalom szisztematikus áttekintése. *Egészségügyi Gazdasági Szemle.* 2006, 44, 30-6.
- [213] Bravo Vergel, Y., Hawkins, N. S., Claxton, K., Asseburg, C., Palmer, S., Woolacott, N., Bruce, I. N., Sculpher, M. J.: The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007, 46, 1729-35.
- [214] Minier, T., Pentek, M., Brodszky, V., Ecseki, A., Karpati, K., Polgar, A., Czirjak, L., Gulacsi, L.: Cost-of-illness of patients with systemic sclerosis in a tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford).* 2010, 49, 1920-8
- [215] Medsger, T. Classification, Purpose. In: Clements P, Furst D, editors. *Systemic sclerosis*, 2nd edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 17-28.
- [216] Shand, L., Lunt, M., Nihtyanova, S., Hoseini, M., Silman, A., Black, C. M., Denton, C. P.: Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum.* 2007, 56, 2422-31.
- [217] Bernatsky, S., Hudson, M., Panopalis, P., Clarke, A. E., Pope, J., Leclercq, S., St Pierre, Y., Baron, M., Canadian Scleroderma Research Group Additional members of the Canadian Scleroderma Research Group are shown in Appendix, A.: The cost of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009, 61, 119-23.
- [218] Lundkvist, J., Kastang, F., Kobelt, G.: The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ.* 2008, 8 Suppl 2, S49-60.
- [219] Balogh, O., Brodszky, V., Gulacsi, L., Heredi, E., Herszenyi, K., Jokai, H., Karpati, S., Baji, P., Remenyik, E., Szegedi, A., Hollo, P.: Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 101-9.
- [220] Heredi, E., Rencz, F., Balogh, O., Gulacsi, L., Herszenyi, K., Hollo, P., Jokai, H., Karpati, S., Pentek, M., Remenyik, E., Szegedi, A., Brodszky, V.: Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, S111-9.
- [221] Rencz, F., Hollo, P., Karpati, S., Pentek, M., Remenyik, E., Szegedi, A., Balogh, O., Heredi, E., Herszenyi, K., Jokai, H., Brodszky, V., Gulacsi, L.: Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014.
- [222] Rencz, F., Brodszky, V., Pentek, M., Balogh, O., Remenyik, E., Szegedi, A., Hollo, P., Karpati, S., Jokai, H., Herszenyi, K., Heredi, E., Szanto, S., Gulacsi, L.: [Disease burden of psoriasis associated with psoriatic arthritis in Hungary]. *Orv Hetil.* 2014, 155, 1913-21.
- [223] Moradi, M., Rencz, F., Gulácsi, L., Moradi, A., Brodszky, V.: Health status and quality of life in patients with psoriasis: an Iranian cross-sectional survey. *Archives of Iranian Medicine.* 2015, *accepted for publication.*

- [224] Ciocon, D. H., Horn, E. J., Kimball, A. B.: Quality of life and treatment satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis and patients with psoriasis only : results of the 2005 Spring US National Psoriasis Foundation Survey. *Am J Clin Dermatol.* 2008, 9, 111-7.
- [225] Uttjek, M., Dufaker, M., Nygren, L., Stenberg, B.: Determinants of quality of life in a psoriasis population in northern Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2004, 84, 37-43.
- [226] Lundberg, L., Johannesson, M., Silverdahl, M., Hermansson, C., Lindberg, M.: Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venereol.* 2000, 80, 430-4.
- [227] Hjortsberg, C., Bergman, A., Bjarnason, A., Heikkila, H., Hjelmgren, J., Svensson, A., Tennvall, G. R.: Are treatment satisfaction, quality of life, and self-assessed disease severity relevant parameters for patient registries? Experiences from Finnish and Swedish patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2011, 91, 409-14.
- [228] Norlin, J. M., Steen Carlsson, K., Persson, U., Schmitt-Egenolf, M.: Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br J Dermatol.* 2012, 166, 797-802.
- [229] Brouwer, W. B., van Exel, N. J.: Expectations regarding length and health related quality of life: some empirical findings. *Soc Sci Med.* 2005, 61, 1083-94.
- [230] Pentek, M., Brodszky, V., Gulacsi, A. L., Hajdu, O., van Exel, J., Brouwer, W., Gulacsi, L.: Subjective expectations regarding length and health-related quality of life in Hungary: results from an empirical investigation. *Health Expect.* 2012.
- [231] Pentek, M., Gulacsi, L., Rojkovich, B., Brodszky, V., van Exel, J., Brouwer, W. B.: Subjective health expectations at biological therapy initiation: a survey of rheumatoid arthritis patients and rheumatologists. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 83-92.
- [232] Shikhar, R., Willian, M. K., Okun, M. M., Thompson, C. S., Revicki, D. A.: The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes.* 2006, 4, 71.
- [233] Brodszky, V.: Systematic review and analysis of evidences on effectiveness and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of Psoriasis. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék.; 2013. p. 115.
- [234] Gulacsi, L., Rencz, F., Pentek, M., Brodszky, V., Lopert, R., Hever, N. V., Baji, P.: Transferability of results of cost utility analyses for biologicals in inflammatory conditions for Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, S27-34
- [235] Weger, W.: An update on the diagnosis and management of psoriatic arthritis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2011, 146, 1-8.
- [236] Larsen, C. G., Andersen, P. H., Lorentzen, H., Zachariae, C., Huldt-Nystrom, T., Dotterud, L. K., Lindkvist, R. M., Qvitzau, S.: Clinical and economic impact of etanercept in real-life: a prospective, non-interventional study of etanercept in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis in private dermatologist settings (ESTHER). *Eur J Dermatol.* 2013, 23, 774-81.
- [237] Ekelund, M., Mallbris, L., Qvitzau, S., Stenberg, B.: A higher score on the dermatology life quality index, being on systemic treatment and having a diagnosis of psoriatic arthritis is associated with increased costs in patients with plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2013, 93, 684-8.
- [238] Kimball, A. B., Guerin, A., Tsaneva, M., Yu, A. P., Wu, E. Q., Gupta, S. R., Bao, Y., Mulani, P. M.: Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011, 25, 157-63.
- [239] Karpati, K., Majer, I., Boncz, I., Nagy, A., Bereczki, D., Gulacsi, L.: [Social insurance costs of hospital treatment of stroke in Hungary, 2003-2005]. *Ideggyogy Sz.* 2007, 60, 311-20.
- [240] Gulácsi, L., Májer, I., Boncz, I., Brodszky, V., Merkely, B., Maurovich, P., Kárpáti, K.: Az akut myocardialis infarctus betegségetthe Magyarországon, 2003–2005. *Orvosi Hetilap.* 2007, 148, 1259-66.
- [241] Boncz, I., Brodszky, V., Pentek, M., Agoston, I., Nagy, Z., Karpati, K., Kriszbacher, I., Fuszek, P., Gulacsi, L.: The disease burden of colorectal cancer in Hungary. *Eur J Health Econ.* 2010, 10 Suppl 1, S35-40.

- [242] Brodszky, V., Péntek, M., Jelics, N., Érsek, K., Winkler, G., Jermendy, G., Gulácsi, L.: Inzulinnal kezelt felnőttkori cukorbetegség egészségügyi költségterhe háziorvosi praxisokban, szakellátóhelyen gondozott 480 beteg keresztmetszeti vizsgálata alapján. *Diabetologia Hungarica*. 2010, XVIII, 39-46.
- [243] Ersek, K., Kovacs, T., Wimo, A., Karpati, K., Brodszky, V., Pentek, M., Jonsson, L., Gustavsson, A., McDaid, D., Kenigsberg, P. A., Valtonen, H., Gulacsi, L.: Costs of dementia in Hungary. *J Nutr Health Aging*. 2010, 14, 633-9.
- [244] Pentek, M., Gulacsi, L., Rozsa, C., Simo, M., Iljicsov, A., Komoly, S., Brodszky, V.: Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz.* 2012, 65, 316-24.
- [245] Pentek, M., Bereczki, D., Gulacsi, L., Mikudina, B., Aranyi, Z., Juhos, V., Baji, P., Brodszky, V.: [Survey of adults living with epilepsy in Hungary: health-related quality of life and costs]. *Ideggyogy Sz.* 2013, 66, 251-61
- [246] Mandel, M. D., Balint, A., Lovasz, B. D., Gulacsi, L., Strbak, B., Golovics, P. A., Farkas, K., Kurti, Z., Szilagyi, B. K., Mohas, A., Molnar, T., Lakatos, P. L.: Erratum to: Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. *Eur J Health Econ*. 2014, 15 Suppl 1, 129.
- [247] Pentek, M., Kosztolanyi, G., Melegh, B., Halasz, A., Pogany, G., Baji, P., Brodszky, V., Vartokne Hever, N., Boncz, I., Gulacsi, L.: [Health related quality of life and disease burden of patients with cystic fibrosis and their caregivers: Results of the European BURQOL-RD survey in Hungary.]. *Orv Hetil.* 2014, 155, 1673-84.
- [248] Tamas, G., Gulacsi, L., Bereczki, D., Baji, P., Takats, A., Brodszky, V., Pentek, M.: Quality of life and costs in Parkinson's disease: a cross sectional study in hungary. *PLoS One*. 2014, 9, e107704.
- [249] Cohen, S. B., Emery, P., Greenwald, M. W., Dougados, M., Furie, R. A., Genovese, M. C., Keystone, E. C., Loveless, J. E., Burmester, G. R., Cravets, M. W., Hessey, E. W., Shaw, T., Totoritis, M. C.: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006, 54, 2793-806.
- [250] Péntek M, Brodszky V, Májer I, Rojkovich B, Polgár A, Szekancz Z, Poór Gy, Czirják L, Genti Gy, Kobelt G, L., G.: Transferability of utility results of rheumatoid arthritis cost-effectiveness models into Hungary. . *Eur J Health Econ* 2006, 7, S77.
- [251] Kielhorn, A., Tony, H., Jost, F.: Rituximab in rheumatoid arthritis: translating ACR responses into benefit for the patients *Ann Rheum Dis* 2006, 65, 324.
- [252] Briggs, A. H., Ades, A. E., Price, M. J.: Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of the Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making*. 2003, 23, 341-50.
- [253] OEP: Támogatott készítmények 20060814 Lakossági Tajekoztato.XLS forrás. http://www.oep.hu/portal/page?_pageid=35,34923&_dad=portal&_schema=PORTAL 2006.
- [254] Szakmai, R. é. F.: A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium bizonyítékokon alapuló szakmai protokollja Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról Második, módosított változat Magyar Reumatologia. 2005, 46, 199-255.
- [255] Minisztérium, E.: Egészségügyi Minisztérium: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez Egészségügyi Közlöny. 2002, 52, 1314-33.
- [256] Jobanputra, P., Barton, P., Bryan, S., Burls, A.: The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2002, 6, 1-110.
- [257] Orlewska, E., Gulacsi, L.: Budget-impact analyses: a critical review of published studies. *Pharmacoeconomics*. 2009, 27, 807-27
- [258] Brodszky, V., Baji, P., Balogh, O., Pentek, M.: Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014, 15 Suppl 1, S65-71.
- [259] van de Vooren, K., Duranti, S., Curto, A., Garattini, L.: A critical systematic review of budget impact analyses on drugs in the EU countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014, 12, 33-40.
- [260] Sorensen, J., Andersen, L. S.: The case of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a budget impact analysis. *Pharmacoeconomics*. 2005, 23, 289-98.

- [261] *Launois, R., Payet, S., Saidenberg-Kermanac'h, N., Francesconi, C., Franca, L. R., Boissier, M. C.*: Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008, 75, 688-95.
- [262] *Gulfe, A., Geborek, P., Saxne, T.*: Response criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: how useful are they? *Ann Rheum Dis*. 2005, 64, 1186-9.
- [263] *Bathon, J. M., Martin, R. W., Fleischmann, R. M., Tesser, J. R., Schiff, M. H., Keystone, E. C., Genovese, M. C., Wasko, M. C., Moreland, L. W., Weaver, A. L., Markenson, J., Finck, B. K.*: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000, 343, 1586-93.
- [264] *Moreland, L. W., Schiff, M. H., Baumgartner, S. W., Tindall, E. A., Fleischmann, R. M., Bulpitt, K. J., Weaver, A. L., Keystone, E. C., Furst, D. E., Mease, P. J., Ruderman, E. M., Horwitz, D. A., Arkfeld, D. G., Garrison, L., Burge, D. J., Blosch, C. M., Lange, M. L., McDonnell, N. D., Weinblatt, M. E.*: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999, 130, 478-86.
- [265] *van der Heijde, D., Klareskog, L., Rodriguez-Valverde, V., Codreanu, C., Bolosiu, H., Melo-Gomes, J., Tornero-Molina, J., Wajdula, J., Pedersen, R., Fatenejad, S., Investigators, T. S.*: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006, 54, 1063-74.
- [266] *Gulácsi L, Kárpáti K, Péntek M, Brodsky, V.*: A methotrexat és a leflunomid klinikai hatásossága és biztonságossága rheumatoid arthritisben. . In: Brodsky V, editor. A parenteralis methotrexat szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában: A szakirodalom áttekintése, keresztmetszeti vizsgálat és egészség-gazdaságtani elemzés. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2010. p. 40-98.
- [267] *Gulácsi, L.*: A parenterális methotrexat társadalombiztosítási befogadásának költségvetési hatás-elemzése. In: Brodsky V, editor. A parenteralis methotrexat szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában: A szakirodalom áttekintése, keresztmetszeti vizsgálat és egészség-gazdaságtani elemzés. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2010. p. 134-6.
- [268] *Gulácsi, L.*: A solifenacin szerepe a hiperaktív hólyagszindróma kezelésében; irodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani értékelés. In: Gulácsi L, editor. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2010. p. 176.
- [269] *Brodsky V, Kovács A, Ecseki A, Majoros A, Rubliczky L, Simon Zs, Romics I, Gulácsi L.*: A solifenacin (Vesicare) magyarországi alkalmazása hiperaktív hólyag szindrómában; egészség-gazdaságtani elemzés. *IME*. 2008, 7, 30-6.
- [270] *Soboczek, A., Jönsson, B., Wittchen, H.*: Cost of Disorders of the Brain in Europe. *European Journal of Neurology*. 2005, 12 iii-v.
- [271] *Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jenum, P., Jordanova, A., Jonsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., Lieb, R., Linde, M., Ljungcrantz, C., Maercker, A., Melin, B., Moscarelli, M., Musayev, A., Norwood, F., Preisig, M., Pugliatti, M., Rehm, J., Salvador-Carulla, L., Schlehofer, B., Simon, R., Steinhausen, H. C., Stovner, L. J., Vallat, J. M., Van den Bergh, P., van Os, J., Vos, P., Xu, W., Wittchen, H. U., Jonsson, B., Olesen, J., Group, C. D.*: Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011, 21, 718-79.
- [272] *Gulácsi, L., Majer, I., Kárpáti, K., Brodsky, V., Boncz, I., Nagy, A., Bereczki, D.*: [Mortality of hospitalized stroke patients in Hungary; 2003-2005]. *Ideggyogy Sz*. 2007, 60, 321-8.
- [273] *Ersek, K., Kárpáti, K., Kovács, T., Csillik, G., Gulácsi, A. L., Gulácsi, L.*: [Epidemiology of dementia in Hungary]. *Ideggyogy Sz*. 2010, 63, 175-82.
- [274] *Péntek, M., Harangozo, J., Egerhazi, A., Kelemen, O., Gulácsi, L., Baji, P., Mattyassy, A., Erdelyi, R., Lehoczky, S., Orlewska, E., Vartokne Hever, N., Ferencz, A., Brodsky, V.*: [Health related quality of life and disease burden of patients with schizophrenia in Hungary]. *Psychiatr Hung*. 2012, 27, 4-17.

- [275] Wimo, A., Jonsson, L., Gustavsson, A., McDaid, D., Ersek, K., Georges, J., Gulacsi, L., Karpati, K., Kenigsberg, P., Valtonen, H.: The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011, 26, 825-32.
- [276] Gulácsi, L., Rutten, F., Koopmanschap, M.A.: Költségszámítás. In: Gulácsi L, editor. *Egészség-gazdaságtan*. Budapest: Medicina Könyvkiadó RT; 2005. p. 191-267.
- [277] Gulacsi, L., Rotar, A. M., Niewada, M., Loblova, O., Rencz, F., Petrova, G., Boncz, I., Klazinga, N. S.: Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. *Eur J Health Econ*. 2014, 15 Suppl 1, 13-25
- [278] Gulácsi L, Brodszky V.: Az anticholinergikumok támogatásának változása, a költségvetési hatás elemzése. In: Gulácsi L, editor. *A solifenacin szerepe a hiperaktív hólyagszindróma kezelésében; irodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani értékelés*. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2011. p. 98-110.
- [279] Gulácsi L, Brodszky V, Kárpáti K, Ecseki A.: A solifenacin szerepe a hiperaktív hólyagszindróma kezelésében; irodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani értékelés. In: Gulácsi L, editor. *Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont*; 2011. p. 176.
- [280] Pentek, M., Gulacsi, L., Majoros, A., Piroth, C., Rubliczky, L., Boszormenyi Nagy, G., Torzsok, F., Timar, P., Baji, P., Brodszky, V.: [Health related quality of life and productivity of women with overactive bladder]. *Orv Hetil*. 2012, 153, 1068-76.
- [281] Gulácsi, L. A certolizumab pegol rheumatoid arthritis indikációban történő társadalombiztosítási befogadásának költségvetési hatás-elemzése. In: Brodszky V, editor. *A certolizumab pegol kezelés rheumatoid arthritisben; irodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat*. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Budapest; 2011. p. 84-95.
- [282] Gulácsi, L., Érsek, K., Péntek, M., Brodszky, V.: A certolizumab pegol hatásossága és biztonságossága rheumatoid arthritisben. In: Brodszky V, editor. *A certolizumab pegol kezelés rheumatoid arthritisben; irodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat*. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Budapest; 2011. p. 36-62.
- [283] Rencz, F., Bortlik, M., Zagorowicz, E., Hlavaty, T., Śliwczyński, A., Diculescu, M. M., Kupcinkas, L., Péntek, M., Gulácsi, M., Lakatos, P. L.: Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World Journal of Gastroenterology*. 2015, *közlésre elfogadva*.
- [284] Pentek M.: Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of Ankylosing Spondylitis. In: Gulacsi L, editor. *Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék*; 2013. p. 125.
- [285] Baji, P., Gulácsi, L., Péntek, M., Hevér, N., V., Brodszky, V.: Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of adult Crohn's Disease. In: Baji P, editor. *Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék*; 2013. p. 119.
- [286] Gulacsi L.: Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of adult Ulcerative Colitis. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék; 2013. p. 94.
- [287] Knies, S.: Transparency and transferability. Maastricht; 2011.
- [288] Antonanzas, F., Rodriguez-Ibeas, R., Juarez, C., Hutter, F., Lorente, R., Pinillos, M.: Transferability indices for health economic evaluations: methods and applications. *Health Econ*. 2009, 18, 629-43.
- [289] Drummond, M., Manca, A., Sculpher, M.: Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005, 21, 165-71.
- [290] Welte, R., Feenstra, T., Jager, H., Leidl, R.: A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*. 2004, 22, 857-76.

- [291] *Spath, H. M., Carrere, M. O., Fervers, B., Philip, T.*: Analysis of the eligibility of published economic evaluations for transfer to a given health care system. Methodological approach and application to the French health care system. *Health Policy*. 1999, 49, 161-77.
- [292] *Sculpher, M. J., Drummond, M. F.*: Analysis sans frontieres: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? *Pharmacoeconomics*. 2006, 24, 1087-99.
- [293] *Cochrane, A. L.*: Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust.; 1972.
- [294] *Cochrane, A. L.*: 1931-1971: a critical review with particular reference to the medical profession. . London; 1979.
- [295] *Bereczki, D., Lakatos, L., Fekete, I., Vekerdy, Zs.*: A Cochrane Kollaboráció céljai és magyarországi lehetőségei 6. fejezet. Budapest: Springer Orvosi Kiadó; 1999.
- [296] *Drummond, M. F.*: Time for a change in drug licensing requirements? *Eur J Health Econ*. 2002, 3, 137-8.
- [297] *Gulacsi, L.*: Future challenges for health economics and health technology assessment of biological drugs. *Eur J Health Econ*. 2010, 11, 235-8
- [298] *Gulacsi, L., Orlewska, E., Pentek, M.*: Health economics and health technology assessment in Central and Eastern Europe: a dose of reality. *Eur J Health Econ*. 2012, 13, 525-31
- [299] *Brodsky V, Péntek M, Baji P, Rencz F, Géczi L, Szűcs M, Berczi Cs, Gulácsi L.*: Az enzalutamide klinikai hatásossága és biztonságossága metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatákban: szisztematikus irodalomkeresés és metaanalízis. *Orvosi Hetilap*. 2014.
- [300] *Brodsky, V., Gulacsi, L., Ludwig, E., Prinz, G., Banai, J., Remenyi, P., Strbak, B., Kertesz, A., Kopcsone Nemeth, I., Zsoldine Urban, E., Baji, P., Pentek, M.*: [Antimicrobial therapy of *Clostridium difficile* infection. Systematic review and meta-analysis of the scientific evidence]. *Orv Hetil*. 2013, 154, 890-9.
- [301] *Gulacsi, L., Kertesz, A., Kopcsone Nemeth, I., Banai, J., Ludwig, E., Prinz, G., Remenyi, P., Strbak, B., Zsoldine Urban, E., Baji, P., Pentek, M., Brodsky, V.*: [*Clostridium difficile* infection: epidemiology, disease burden and therapy]. *Orv Hetil*. 2013, 154, 1188-93.
- [302] *Gulacsi, L., Kiss, Z. T., Goldmann, D. A., Huskins, W. C.*: Risk-adjusted infection rates in surgery: a model for outcome measurement in hospitals developing new quality improvement programmes. *J Hosp Infect*. 2000, 44, 43-52.
- [303] *Greenberg, D., Cohen, J. T.*: Are incremental benefits from medical care decreasing? An analysis of QALY gains over time. Society for Medical Decision Making, May 30 – June 2, Hall, Tyrol, Med Decis Making January/February 2011 2011.
- [304] *Greenberg, D., Cohen, J. T., Neumann, P. J.*: Are incremental benefits from medical care decreasing? An analysis of QALY gains over time. *Value in Health*. 2009, 12, A253-A4.
- [305] *Péntek, M., Herczegfalvi, Á., Molnár, M. J., Szőnyi, L. P., Kosztolányi, G., Pfliegler, G., Meleg, B., Boncz, I., Brodsky, V., Baji, P., Szegedi, M., Pogány, G., Gulácsi, L.*: Duchenne-féle izomdisztrófiával élő betegek és gondozóik betegségterhei. *Ideggyógyászati Szemle*. 2015, *közlésre elfogadva*.
- [306] *van de Wetering, E., van Exel, N., Rose, J., Hoefman, R., Brouwer, W.*: Are some QALYs more equal than others? *Eur J Health Econ*. 2014.
- [307] *Paulden, M., O'Mahony, J. F., Culyer, A. J., McCabe, C.*: Some inconsistencies in NICE's consideration of social values. *Pharmacoeconomics*. 2014, 32, 1043-53.
- [308] *Shah, K. K., Cookson, R., Culyer, A. J., Littlejohns, P.*: NICE's social value judgements about equity in health and health care. *Health Econ Policy Law*. 2013, 8, 145-65.
- [309] *Schwappach, D. L.*: Resource allocation, social values and the QALY: a review of the debate and empirical evidence. *Health Expect*. 2002, 5, 210-22.
- [310] *Dolan, P., Shaw, R., Tsuchiya, A., Williams, A.*: QALY maximisation and people's preferences: a methodological review of the literature. *Health Econ*. 2005, 14, 197-208.
- [311] *Cookson, R., Drummond, M., Weatherly, H.*: Explicit incorporation of equity considerations into economic evaluation of public health interventions. *Health Econ Policy Law*. 2009, 4, 231-45.
- [312] *Péntek, M., Rojkovich, B., Czirjak, L., Geher, P., Keszthelyi, P., Kovacs, A., Kovacs, L., Szabo, Z., Szekanecz, Z., Tamasi, L., Toth, A. E., Ujjalussy, I., Hever, N. V., Strbak, B., Baji, P., Brodsky, V.,*

- Gulacsi, L.*: Acceptability of less than perfect health states in rheumatoid arthritis: the patients' perspective. *Eur J Health Econ.* 2014, *15 Suppl 1*, S73-82.
- [313] *Gulacsi, L.*: The time for cost-effectiveness in the new European Union member states: the development and role of health economics and technology assessment in the mirror of the Hungarian experience. *Eur J Health Econ.* 2007, *8*, 83-8.
- [314] *Gulacsi, L., Boncz, I., Drummond, M.*: Issues for countries considering introducing the "fourth hurdle": the case of Hungary. *Int J Technol Assess Health Care.* 2004, *20*, 337-41.
- [315] *Gulacsi, L., Brodszky, V., Pentek, M., Varga, S., Vas, G., Boncz, I.*: History of health technology assessment in Hungary. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009, *25 Suppl 1*, 120-6
- [316] *Endrei, D., Molics, B., Ágoston, I.*: Multicriteria decision analysis in the reimbursement of new medical technologies: real word experiences from Hungary. *Value in Health.* 2014.
- [317] 28/2010. (12/05/2010) rendelet Egészségügyi Minisztérium Budapest; 2010.
- [318] *Kolasa, K., Wasiak, R.*: Health technology assessment in Poland and Scotland: comparison of process and decisions. *Int J Technol Assess Health Care.* 2012, *28*, 70-6.
- [319] *Kolasa, K., Schubert, S., Manca, A., Hermanowski, T.*: A review of Health Technology Assessment (HTA) recommendations for drug therapies issued between 2007 and 2009 and their impact on policymaking processes in Poland. *Health Policy.* 2011, *102*, 145-51.
- [320] *Gulácsi, L.*. Prioritások képzése az egészségügyben. In: *Gulácsi L*, editor. *Klinikai kiválóság; Technológiaelemzés az egészségügyben.* Budapest: Springer; 1999. p. 295-304.
- [321] *Neumann, P. J., Cohen, J. T., Weinstein, M. C.*: Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med.* 2014, *371*, 796-7.
- [322] *Boersma, C., Broere, A., Postma, M. J.*: Quantification of the potential impact of cost-effectiveness thresholds on dutch drug expenditures using retrospective analysis. *Value Health.* 2010, *13*, 853-6.
- [323] *McCabe, C., Claxton, K., Culyer, A. J.*: The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics.* 2008, *26*, 733-44.
- [324] *Claxton, K., S., M., Soares, M., Rice, N., Spackman, E., Hinde, S., Devlin, N., Smith, P., Sculpher, M.*: Methods for the Estimation of the NICE Cost Effectiveness Threshold. Centre for Health Economics, University. 2013, *CHE Research Paper 81*.
- [325] *Cleemput, I., Neyt, M., Thiry, N., De Laet, C., Leys, M.*: Using threshold values for cost per quality-adjusted life-year gained in healthcare decisions. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011, *27*, 71-6.
- [326] *Karpati, K., Brandtmüller, A., Majer, I., Gulacsi, L.*: [Priorisation in health-care; drug-reimbursement priorities in Hungary in 2004]. *Acta Pharm Hung.* 2006, *76*, 191-9.
- [327] *Baji, P., Pavlova, M., Gulacsi, L., Farkas, M., Groot, W.*: The link between past informal payments and willingness of the Hungarian population to pay formal fees for health care services: results from a contingent valuation study. *Eur J Health Econ.* 2014, *15*, 853-67.
- [328] *Baji, P., Pavlova, M., Gulacsi, L., Groot, W.*: Exploring consumers' attitudes towards informal patient payments using the combined method of cluster and multinomial regression analysis--the case of Hungary. *BMC Health Serv Res.* 2013, *13*, 62.
- [329] *Baji, P., Pavlova, M., Gulacsi, L., Groot, W.*: Changes in equity in out-of-pocket payments during the period of health care reforms: evidence from Hungary. *Int J Equity Health.* 2012, *11*, 36.
- [330] *Baji, P., Pavlova, M., Gulacsi, L., Groot, W.*: User fees for public health care services in Hungary: expectations, experience, and acceptability from the perspectives of different stakeholders. *Health Policy.* 2011, *102*, 255-62.
- [331] *Baji, P., Pavlova, M., Gulacsi, L., Zsofia, H. C., Groot, W.*: Informal payments for healthcare services and short-term effects of the introduction of visit fee on these payments in Hungary. *Int J Health Plann Manage.* 2012, *27*, 63-79.
- [332] *Gulácsi, L., Boncz, I., Drummond, M.*: Issues for countries considering introducing the 'fourth hurdle'; The case of Hungary. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* 2004, *20*, 337-41.
- [333] *Gulacsi, L., David, T., Dozsa, C.*: Pricing and reimbursement of drugs and medical devices in Hungary. *Eur J Health Econ.* 2002, *3*, 271-8.

- [334] Czirják L, Kiss CG, Lövei C, Süto G, Varjú C, Füzesi Z, Illés T. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol*. 2005, 23, 801-8.
- [335] Rencz, F., Pentek, M., Bortlik, M., Zagorowicz, E., Hlavaty, T., Sliwczynski, A., Diculescu, M., Kupcinskas, L., Gecse, K. B., Gulacsi, L., Lakatos, P. L.: Biological therapy in inflammatory bowel diseases: Access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol*. 2015, 21, 1728-37.
- [336] Brodszky, V., Péntek, M., Komoly, S., Bereczki, Embey-Isztin, D., Torzsa, P., Gulácsi, L.: Quality of life of patients with non-diabetic peripheral neuropathic pain; results from a cross-sectional survey in general practices in Hungary. *Ideggyogy Sz* 2015, *közlésre elfogadva*.
- [337] Gulacsi, L., Vas, G., Pinter, I., Kriszbacher, I.: Colorectal cancer screening policy in Hungary. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009, 25, 109-10; author reply 11-2.
- [338] Brodszky V, Gulácsi L, Kárpáti K, Péntek M.: A parenteralis metotrexat szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában: A szakirodalom áttekintése, keresztmetszeti vizsgálat és egészség-gazdaságtani elemzés. In: Brodszky V, editor. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2007. p. 131.
- [339] Májer, I., Péntek, M., Brodszky, V., Gulácsi, L.: Egészség-gazdaságtani modellezés: a biológiai szerek eredményessége, költsége és költség-hatékonysága a rheumatoid arthritis gyógykezelésében, különös tekintettel az infliximab (REMICADE) terápiára. In: Gulácsi L, editor. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem, Közszoigálati Tanszék Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport; 2006. p. 168.
- [340] Brodszky, V., Kárpáti, K., Gulácsi, L.: Az indapamid klinikai hatásosságának és eredményességének bemutatása. In: Gulácsi L, editor. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport; 2006. p. 73.
- [341] Nagy, M., Péntek, M, Brodszky, V., Gulácsi, L.: A biológiai szerek szerepe a spondylitis ankylopoetica kezelésében, különös tekintettel az infliximab (REMICADE) terápiára. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem, Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport - HunHTA; 2005.
- [342] Brodszky, V., Gulácsi, L.: A biológiai szerek szerepe a psoriasis gyógykezelésében; különös tekintettel az infliximab (REMICADE) terápiára. In: Gulácsi L, editor. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport; 2005. p. 89.
- [343] Brodszky, V., Péntek, M., Gulácsi, L.: Az infliximab terápia az arthritis psoriatica kezelésében; a klinikai és az egészség-gazdaságtani szakirodalom áttekintése. In: Gulácsi L, editor. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2007. p. 148.
- [344] Brodszky, V., Érsek, K., Gulácsi, L., Péntek, M.: A tocilizumab (RoActemra®) szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában; szakirodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat. In: Péntek M, editor. Budapest Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2011. p. 224.
- [345] Gulácsi L, Érsek K, Brodszky V, Péntek M.: A rheumatoid arthritis betegséggel összefüggő életminőség és költségek, terápiás lehetőségek. In: Péntek M, editor. A tocilizumab (RoActemra®) szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában; szakirodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2011. p. 20-38.
- [346] Brodszky, V., Érsek, K., Gulácsi, L., Kárpáti, K., Péntek, M.: A stroncium-ranelát (Protelos) szerepe a postmenopausás osteoporosis terápiájában; szakirodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat. In: Péntek M, editor. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont; 2010. p. 195.
- [347] Kopcsóné Németh, I., Kertész, A., Strbák, B., Gulácsi, L.: A *Clostridium difficile* fertőzések költsége magyarországi kórházakban. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*. 2013, 51, 9-16.
- [348] Claxton, K., Sculpher, M., Palmer, S., Culyer, A. J.: Causes for concern: is nice failing to uphold its responsibilities to all NHS patients? *Health Econ*. 2015, 24, 1-7.
- [349] Husereau, D., Culyer, A. J., Neumann, P., Jacobs, P.: How do Economic Evaluations Inform Health Policy Decisions for Treatment and Prevention in Canada and the United States? *Appl Health Econ Health Policy*. 2014.

- [350] *Paulden, M., O'Mahony, J. F., Culyer, A. J., McCabe, C.*: Objectivity and equity: clarity required. A response to Hill and Olson. *Pharmacoeconomics*. 2014, 32, 1249-50.
- [351] *Culyer, A. J.*: Economics and ethics in health care. *J Med Ethics*. 2001, 27, 217-22.
- [352] *Culyer, A. J.*: Equity - some theory and its policy implications. *J Med Ethics*. 2001, 27, 275-83.
- [353] *Cacace, M., Ettelt, S., Mays, N., Nolte, E.*: Assessing quality in cross-country comparisons of health systems and policies: towards a set of generic quality criteria. *Health Policy*. 2013, 112, 156-62.
- [354] *Niens, L. M., Brouwer, W. B.*: Measuring the affordability of medicines: importance and challenges. *Health Policy*. 2013, 112, 45-52.
- [355] *Forde, I., Morgan, D., Klazinga, N. S.*: Resolving the challenges in the international comparison of health systems: the must do's and the trade-offs. *Health Policy*. 2013, 112, 4-8.
- [356] *Culyer, A. J.*: Where are the limits of cost-effectiveness analysis and health technology assessment? *J Med Assoc Thai*. 2014, 97 Suppl 5, S1-2.
- [357] *Chalkidou, K., Marten, R., Cutler, D., Culyer, T., Smith, R., Teerawattananon, Y., Cluzeau, F., Li, R., Sullivan, R., Huang, Y., Fan, V., Glassman, A., Dezhi, Y., Gyansa-Lutterodt, M., McPherson, S., Gadelha, C., Sundararaman, T., Squires, N., Daulaire, N., Sadanandan, R., Shiro, K., Lemgruber, A.*: Health technology assessment in universal health coverage. *Lancet*. 2013, 382, e48-9.